



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

**AMILOIDOSIS AL CARDIACA AVANZADA:
ANÁLISIS DE ESTRATEGIAS
DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS**

Tesis Doctoral

Inés Sayago Silva

2017

Agradecimientos

En primer lugar quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Dr. Segovia Cubero, tutor y director de la presente tesis doctoral, por su labor de dirección de esta investigación y por haber sido y seguir siendo mi mentor.

También quiero expresar mi agradecimiento a la Dra. Krsnik por haberme guiado en el campo de la hematología y por su inestimable respaldo en la ejecución de esta tesis.

Extiendo mi agradecimiento al Hospital Universitario Puerta de Hierro, lugar donde me he formado como especialista en Insuficiencia Cardíaca Avanzada y donde he realizado el reclutamiento y seguimiento de los pacientes; concretamente a los compañeros del Servicio de Cardiología, Unidad de Investigación, al Servicio de Anatomía Patológica y al Servicio de Estadística.

Así mismo quisiera agradecer a los participantes del estudio, pacientes con amiloidosis cardíaca AL, su consentimiento y disposición para la recogida de los datos incluidos en la investigación.

Por último, deseo también expresar mi agradecimiento a mi familia, por su apoyo incondicional a lo largo de este trayecto, en especial a mi padre que es mi inspiración para esforzarme día a día en ser mejor médico.

INFORME DEL DIRECTOR/A DE TESIS

Datos del director/a de tesis: Javier Segovia Cubero

Profesor asociado al departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.
Tutor académico /director de tesis.

Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

Nombre del Doctorando/a: Inés Sayago Silva

Programa de Doctorado al que pertenece el Doctorando/a: Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía. Decreto: RD 99/2011.

Yo, Javier Segovia Cubero, en calidad de tutor y director de Tesis de la doctoranda Inés Sayago Silva certifico que tras 2 años en el programa de Doctorado de Medicina y Cirugía su trabajo de Tesis Doctoral tiene la calidad y el rigor científico requeridos para ser presentado al Comité Evaluador y Tribunal de Tesis. Esta afirmación está avalada por la buena aceptación que el trabajo ha tenido en la comunidad científica, ya que los resultados han sido aceptados para su presentación en varios congresos internacionales y nacionales. Así mismo la parte más relevante del Proyecto de Tesis Doctoral de Inés Sayago ha sido publicada recientemente en Journal of Heart and Lung Transplantation, revista internacional con elevado Factor de Impacto (7,509 para 2015), que figura en el primer decil de revistas cardiovasculares y en primer lugar de todas las revistas de Trasplante. La referencia es:

Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Jaramillo N, Salas C, Mingo S, Oteo JF, Alonso-Pulpón L, Segovia J; Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. J Heart Lung Transplant. 2016; 35:995-1002.

Es de destacar que las conclusiones del trabajo tienen aplicabilidad inmediata para la práctica clínica diaria de los facultativos involucrados en el manejo de pacientes con amiloidosis cardíaca AL. Sus directrices son útiles para llegar a un diagnóstico de la

enfermedad con mayor rapidez, y para seleccionar las estrategias terapéuticas más eficaces; ambos hechos tienen influencia muy clara en la mejoría del pronóstico de una enfermedad con elevada mortalidad a corto-medio plazo según los estándares de manejo previos.

Es reseñable que la línea de investigación iniciada por la doctoranda ha permitido comenzar y avanzar otras líneas de investigación en el hospital, y esto ha sido posible gracias a su predisposición para la colaboración con otros grupos de trabajo.

La investigación de este proyecto de tesis no ha sido financiada por ninguna entidad.

Publicaciones derivadas de este Trabajo de Investigación:

- Sayago I, Krsnik I, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Jaramillo N, Salas C, Mingo S, Oteo JF, Alonso-Pulpón L, Segovia J; Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. J Heart Lung Transplant. 2016;35:995-1002.

Comunicaciones científicas en congresos internacionales y nacionales derivadas de este Trabajo de Investigación:

- Amiloidosis cardiaca AL: un gran reto para el cardiólogo. SEC 2015.
- Biopsia cardiaca frente a biopsia de otros tejidos en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca AL. SEC 2015.
- The difficult diagnosis of cardiac AL amyloidosis: is the endomyocardial biopsy necessary?. Heart Failure 2015.
- Value of myocardial deformation parameters for differential diagnosis between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy. Heart Failure. 2015.
- Advanced cardiac AL amyloidosis: the role of Bortezomib. Heart Failure. 2015.
- The role of Bortezomib in advanced cardiac AL amyloidosis. ISHLT 2015.
- ¿Es necesaria la biopsia cardiaca para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca AL? - Análisis de la rentabilidad de las biopsias para la confirmación histológica de amiloide. SEC 2014.
- Factores pronósticos en la amiloidosis cardiaca AL. ¿En qué pacientes no podemos demorar el inicio de tratamiento?. SEC 2014.
- Tratamiento de la amiloidosis cardiaca AL: ¿es el bortezomib una alternativa eficaz?. SEC 2014.

ÍNDICE

	Pag
Introducción	8
Historia	9
Bases moleculares de la formación y depósito del amiloide.....	11
Amiloidosis cardiaca.....	21
Amiloidosis AL.....	34
Planteamiento de la investigación en base a los conocimientos actuales.....	53
Objetivos de la investigación.....	55
Hipótesis.....	56
Métodos.....	57
Resultados.....	67
Discusión.....	89
Limitaciones.....	105
Conclusiones.....	107
Anexo	109
Bibliografía.....	113

AMILOIDOSIS AL CARDIACA AVANZADA:
ANÁLISIS DE ESTRATEGIAS
DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

ABREVIATURAS:

ACAL: amiloidosis cardiaca AL

RH: respuesta hematológica

TASPE: trasplante autólogo de médula ósea

TxC: trasplante cardiaco

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es un término común para un grupo de enfermedades que se caracterizan por el depósito extracelular de un material fibrilar denominado amiloide, compuesto por subunidades de bajo peso molecular (entre 5 y 25 kDa). Este material se conforma a partir de la alteración de la estructura terciaria de una gran variedad de proteínas. Dicha conformación anómala le confiere resistencia a la digestión proteolítica, y es por ello que se deposita y acumula extracelularmente en diferentes tejidos y órganos como el corazón.

En esta tesis doctoral nos centraremos en la variedad de amiloidosis cardiaca más frecuente, que es la que comporta peor pronóstico: la amiloidosis cardiaca AL (ACAL). La enfermedad es expresión de una discrasia de células plasmáticas subyacente. El amiloide depositado procede de la sobreproducción y transformación de cadenas ligeras monoclonales de las inmunoglobulinas. La ACAL es una enfermedad de pronóstico infausto, en la que el diagnóstico precoz y la instauración del tratamiento adecuado puede tener importantes implicaciones en el curso de esta enfermedad.

El motivo de la realización de esta investigación es intentar aportar información relevante a cerca de la rentabilidad del diagnóstico histológico y de la eficacia de los regímenes terapéuticos actuales.

Para conocer los fundamentos de este trabajo es obligado exponer una revisión sobre la amiloidosis cardiaca, y más en concreto sobre la ACAL.

Historia

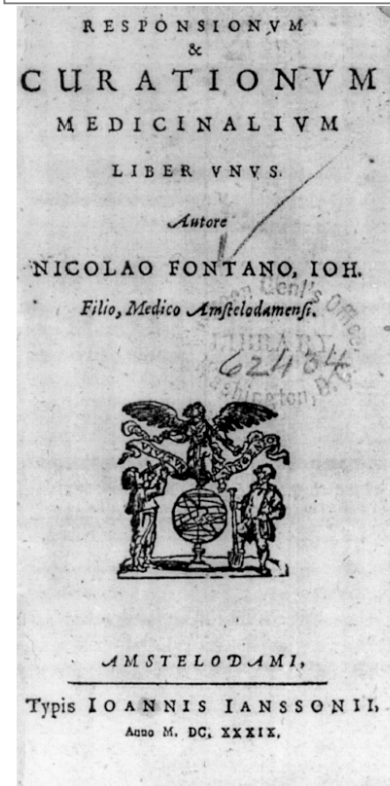
Posiblemente el primer caso publicado de amiloidosis data de 1639, cuando Nicolaus Fontanus comunicó los resultados de la autopsia realizadas a un hombre joven con ascitis, ictericia y epistaxis, que tenía un hígado y bazo aumentados de tamaño. Nicolaus describió que el bazo se encontraba inundado de nodulillos blanquecinos; posiblemente esta sea la primera descripción del “bazo de sagú” (término utilizado para la infiltración amiloidótica en el bazo).

En 1842 Carl F. Rokitansky observó en diversas autopsias que algunos órganos estaban infiltrados por una sustancia albuminosa y gelatinosa. Describió su apariencia como similar a la

manteca y la denominó degeneración lardácea (del latín *laridum*, semejante a la manteca). Rokitansky sugirió que esta sustancia se acumulaba en procesos infecciosos como la tuberculosis y la sífilis, y en casos de envenenamiento por mercurio, concluyendo que era el resultado de una degeneración grasa. En 1852, George Budd analizó el hígado de algunos pacientes con degeneración lardácea y determinó que la sustancia acumulada era proteínica y no grasa. Dos años más tarde Gairdner certificó los resultados de Budd, y añadió que el acúmulo de esta sustancia albuminosa provocaba el fracaso de la función del órgano.

El término “Amiloide” fue adoptado por Virchow en 1854, al comprobar que, tras la conservación en yodo de los órganos afectos por el acúmulo de esta sustancia,

Figura 1



Portada del libro *Responsionvm & Curationvm Medicinalivm* de Nicolaus Fontanus

adquirían una coloración azul similar al almidón. Por esta propiedad, Virchow utilizó el término “amiloide” sugerido por el botánico alemán Schleiden en 1838 para denominar a esta entidad Amilosis o Amiloidosis. Virchow registró en su libro La Patología Celular (1858) la sospecha patogénica de la formación de amiloide: "estoy aún mucho más inclinado a admitir, que la sangre en esta enfermedad, sufre una alteración química en sus constituyentes que conforma un material de sustancias patológicas"¹. En 1867 fue descrito el primer caso de amiloidosis asociada a mieloma múltiple por Weber. Sin embargo, no fue hasta 1931 cuando Magnus-Levy revisó 31 casos de mieloma múltiple; confirmó que en todos ellos existía depósito amiloide y apuntó que la proteína de Bence Jones jugaba un papel importante. En ese mismo año Apatz describió que el depósito de la amiloidosis asociada a mieloma se producía fundamentalmente en el corazón y en la lengua. En 1961, Kyle y Bayrd establecieron la asociación entre amiloidosis, denominada entonces primaria, y el mieloma u otras discrasias de células plasmáticas².

En cuanto a la demostración histológica del amiloide, es interesante conocer la historia que hay detrás de la denominación de las diversas tinciones utilizadas para este fin. Cabe destacar, sin duda, la del Rojo Congo. Éste es un colorante de anilina que se

Figura 2



Ilustración de la Conferencia celebrada en Berlín

utiliza para la tinción de textiles y que tiñe todos los tipos de amiloide. El Rojo Congo fue sintetizado por primera vez en 1883 por Paul Bottiger que vendió la patente a la compañía alemana AGFA. Por aquel entonces se celebraba en Berlín una Conferencia diplomática para mediar las disputas en el reparto de

África entre los países colonizadores europeos. En esta conferencia se legalizó la

ambición personal del monarca belga Leopoldo II, consistente en explotar una porción de África central, integrada en gran parte por la inmensa cuenca del río Congo. El Congo pasó a ser muy popular en Alemania y por ello AGFA no dudó en llamar “Rojo Congo” a este tinte comercializándolo con gran éxito. Sin embargo, no fue hasta 1922 cuando Bennhold reconoció la avidez de este tinte por el amiloide, y describió el color verde manzana birrefringente que mostraba bajo la luz polarizada del microscopio³.

Bases moleculares de la formación y depósito del amiloide

En la amiloidosis cardíaca es fundamental comprender las bases moleculares de la formación del amiloide para conocer su etiopatogenia y fisiopatología.

Formación de amiloide por plegamiento anómalo de las proteínas:

Las proteínas son polímeros lineales constituidos por subunidades o bloques menores denominados aminoácidos. La estructura primaria de la proteína es de orden lineal y unidimensional, y contiene la información necesaria para que la molécula adopte la estructura tridimensional estable y funcional mediante el proceso denominado plegamiento. Este proceso de plegamiento es de elevada complejidad, y de él deriva la diversidad estructural relacionada con el amplio espectro funcional de las proteínas⁴.

El plegamiento in vitro de las proteínas ha sido extensamente estudiado mediante el empleo de una gran variedad de métodos espectroscópicos y bioquímicos, así como mediante simulaciones computacionales. Estos estudios han permitido identificar las fuerzas que estabilizan la estructura nativa de las proteínas y describir sus mecanismos de plegamiento⁵⁻⁸. El plegamiento de un nuevo polipéptido sintetizado ocurre en el citoplasma mediante una secuencia conformacional rápida. En este proceso algunos polipéptidos adquieren un plegamiento anómalo que les confiere una mayor capacidad para la agregación^{9,10}.

Todos los organismos vivos poseen complejos sistemas que controlan el plegamiento de estas moléculas y eliminan a las que no consiguen plegarse correctamente. Estos sistemas de control se caracterizan por ser redundantes y muy dinámicos, pudiendo incrementarse de acuerdo a la demanda de la célula, como ocurre bajo ciertas condiciones de estrés celular¹¹. Uno de los componentes fundamentales de los sistemas de control del plegamiento son las chaperonas moleculares¹². Esta clase de proteínas se unen reversiblemente a las moléculas de proteína de reciente síntesis y, mediante mecanismos diversos, las ayudan a plegarse en su estado nativo. Algunas chaperonas pueden revertir el plegamiento de las moléculas que están plegadas incorrectamente, otorgándoles una nueva oportunidad de iniciar el proceso¹³. Además de las chaperonas moleculares, los sistemas de control del plegamiento se componen de varias proteasas muy especializadas que degradan las moléculas proteicas mal plegadas¹⁴. La vía fundamental de eliminación de las proteínas incorrectamente plegadas depende del proteosoma. El proteosoma es un complejo macromolecular que se encarga de degradar de forma selectiva las proteínas¹⁵.

La existencia de varios sistemas de control del plegamiento denota las condiciones hostiles a las que las proteínas se enfrentan en el medio intracelular, y que con frecuencia impiden que se plieguen exitosamente. También sugiere la magnitud de los riesgos que entraña la acumulación de moléculas plegadas incorrectamente.

En la amiloidosis, el plegamiento incorrecto puede ser producido por diferentes causas. La proteína puede tener una capacidad intrínseca para asumir una conformación anómala, que se hace más evidente en la senectud, como ocurre en la transtirretina nativa de la amiloidosis senil¹⁶, aunque el plegamiento anómalo puede estar determinado genéticamente como en la amiloidosis por transtirretina mutada¹⁷. Además existen diferentes mecanismos que condicionan el mal plegamiento y la agregación del

amiloide¹⁸, por ejemplo, una propiedad compartida por varios precursores amiloidóticos y confirmados en estudios de cystatina C¹⁹, cadenas ligeras libres²⁰ y gelsolina²¹, es la inestabilidad térmica de su conformación nativa, que le confiere una mayor probabilidad para la formación de intermediarios semiplegados, componentes clave de la agregación amiloide.

Figura 3: Cadena de acontecimientos en la síntesis y plegamiento del amiloide

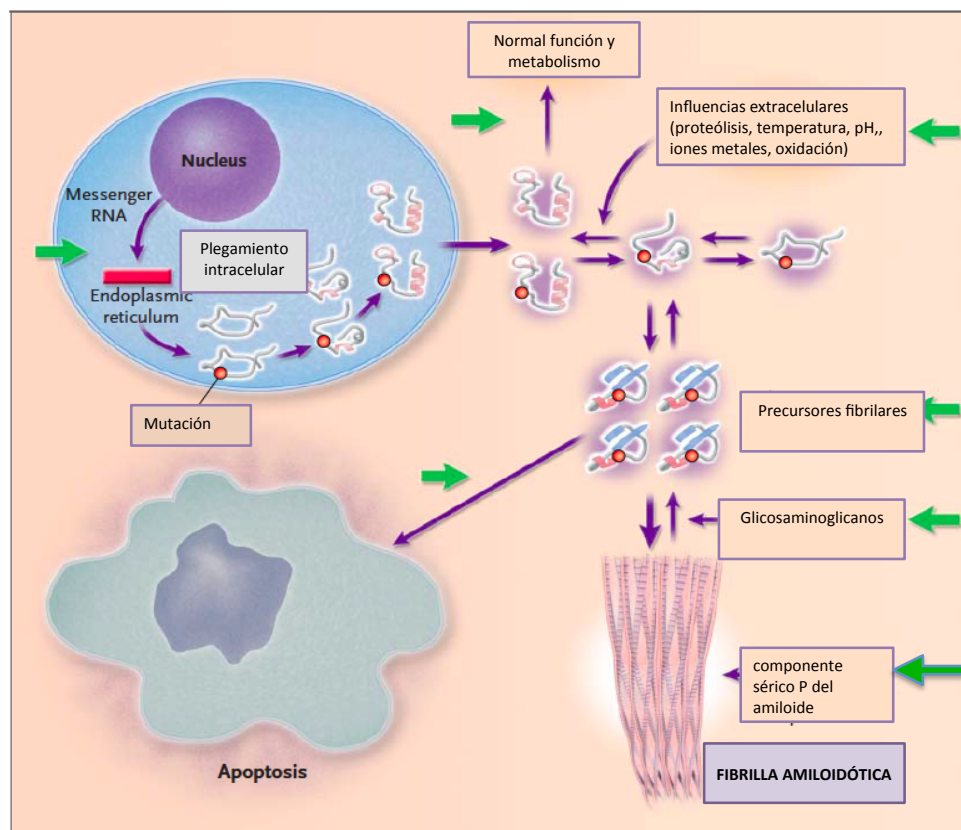


Ilustración de las vías que experimenta un nuevo polipéptido sintetizado en un paciente con una mutación amiloidogénica.

Los polipéptidos son sintetizados en el retículo endoplásmico, plegados y tras pasar el control de calidad intracelular son secretados. En el medio extracelular los polipéptidos portadores de la mutación cambian su conformación plegada a parcialmente plegada. Los polipéptidos normales, por el contrario, están funcionalmente activos.

Los polipéptidos parcialmente plegados pueden generar moléculas malplegadas que tienden a agregarse. Las condiciones ambientales favorecen esta conformación patológica.

Los precursores fibrilares, glicosaminoglicanos, etc., pueden mediar en la toxicidad celular y activar la apoptosis en las células de los tejidos diana donde se deposite el amiloide.

Las flechas verdes indican las posibles dianas terapéuticas.

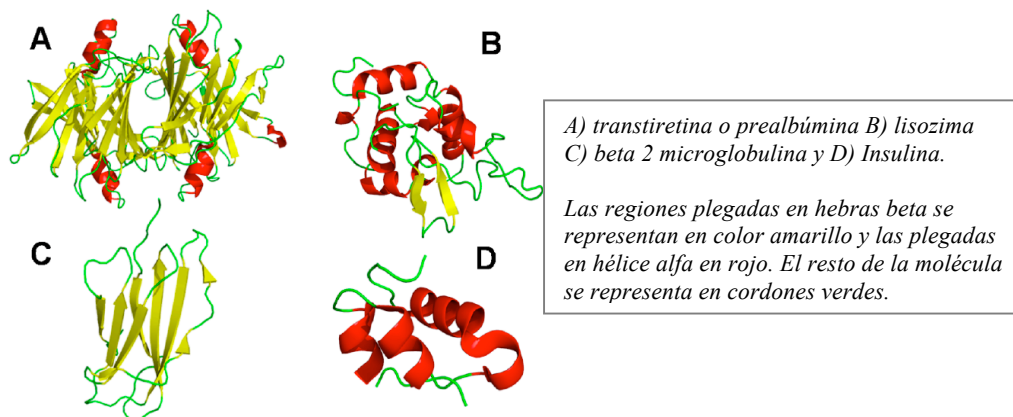
Otro mecanismo importante para la conformación fibrilar es la proteólisis. Existe una amplia remodelación proteolítica de la proteína precursora en todos los tipos de amiloide, y en el caso de la amiloidosis AL este proceso es especialmente relevante²². La proteólisis promueve la escisión polimérica de algunos polipéptidos mediante enzimas extracelulares o pericelulares. Los cambios conformacionales de estos precursores proteicos de amiloide hacen que las vías intracelulares de control no reconozcan las proteínas como anómalas, y por tanto no sean destruidas²³. Condiciones de estrés celular también provocan un incremento sostenido de la síntesis de proteínas y disminución de los sistemas de control del plegamiento, como ocurre con la beta 2 microglobulina en los pacientes sometidos a diálisis²⁴. Todos estos mecanismos que condicionan el plegamiento incorrecto de las proteínas pueden actuar de forma independiente o asociados. Además existen factores externos como los medioambientales²⁵, que pueden actuar sinérgicamente para alterar la estructura tridimensional de las proteínas; factores como el pH bajo, la oxidación, la elevada temperatura, iones metálicos o electrolitos pueden determinar la confirmación final de la estructura fibrilar⁷. En la amiloidosis AL se ha demostrado que el pH influye de manera muy activa en la conformación de amiloide a partir de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas²⁶.

Caracterización molecular del amiloide:

Al menos 24 tipos diferentes de proteínas han sido reconocidas como causantes de amiloidosis²⁷. A estas proteínas se les denomina precursores de amiloide, y es destacable que no comparten similitud en estructura ni en función. Algunos precursores de amiloide, como la transtirretina o prealbúmina, son proteínas con plegamiento estable en condiciones fisiológicas, a diferencia de otros como el péptido insular amiloide²⁸.

Los precursores de amiloide también difieren en la estructura secundaria que caracteriza su plegamiento; por ejemplo la insulina sólo posee estructura secundaria de tipo alfa hélice, mientras otros, como la beta 2-microglobulina, son moléculas preferentemente beta lineales; un tercer grupo, como la lisozima y la transtirretina, se caracterizan por una proporción diferente de ambas formas de plegamiento²⁹.

Figura 4: Estructura tridimensional de precursores de amiloide

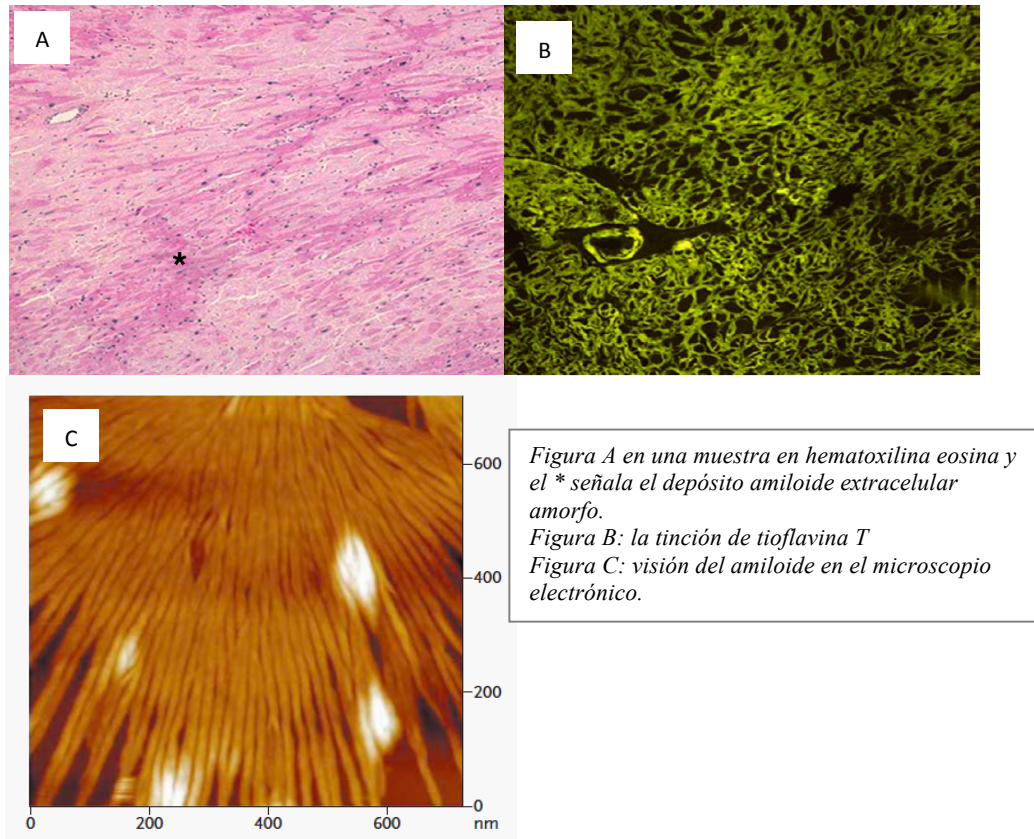


Al margen de la diversidad estructural de los precursores, todos los tipos de amiloide poseen similar apariencia microscópica, espectroscópicas y de tinción, lo cual sugiere que comparten elementos estructurales fundamentales³⁰.

Al microscopio óptico los depósitos tisulares de amiloide tienen aspecto hialino y homogéneo, y una vez teñidos con Rojo Congo, provocan una característica birrefringencia verde manzana cuando son observados al microscopio de luz polarizada. La fluorescencia con tras la tinción con el colorante tioflavina T es otra característica de la sustancia amiloide³⁰⁻³⁴.

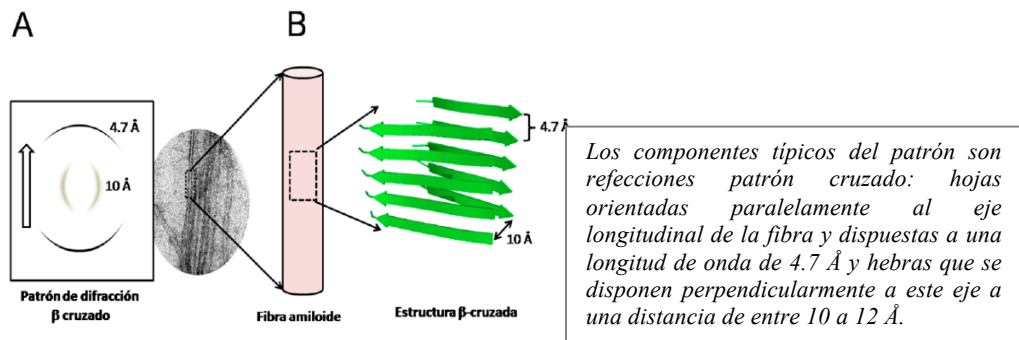
Al microscopio electrónico, los depósitos de amiloide están compuestos por manojos de fibras no ramificadas, de aspecto recto y rígido, de longitud variable, pero con diámetro entre los 75 a los 120 Å^{35,36}.

Figura 5: Demostración histológica del amiloide



Los estudios de difracción de rayos X obtenidos tanto de muestras in vitro como in vivo, muestran un patrón “cruzado” de las fibras, que es debido a una peculiar disposición de las bandas de amiloide. Existen bandas paralelas al eje longitudinal de las fibras, separadas a una distancia de 4.7 \AA de longitud de onda, que se entrecruzan perpendicularmente con otras cuya distancia entre ellas es de 10 a 12 \AA ³⁷⁻³⁹.

Figura 6: Patrón de difracción de rayos X y estructura beta cruzada de las fibras amiloides



Además de la proteína precursora, otras proteínas y compuestos de naturaleza no proteica están generalmente asociados a las fibras amiloides, por lo que son parte integral de los depósitos. Estas sustancias son, entre otras, la poliproteína E, la proteína sérica del amiloide (SAP)⁴⁰ y los glicosaminoglicanos, a las que se denominan “moléculas accesorias”⁴¹. Se cree que algunas actúan como moduladores de la agregación, aportando sitios de anclaje para los agregados o puedan estabilizar los agregados incrementando su resistencia a la acción de las proteasas extracelulares. También se ha sugerido que influyan en la citotoxicidad del amiloide^{42,43}. Las moléculas accesorias de naturaleza glicérica fueron las que ocasionaron las propiedades de tinción similares al almidón que describió Virchow⁴⁴ y que le valieron la denominación de “Amiloide” como hemos explicado anteriormente en el apartado de la Historia.

Daño tisular:

Los mecanismos mediante los que se produce el daño tisular ulterior son desconocidos. En general el depósito de una gran cantidad de sustancia amiloide afecta a la arquitectura tisular, y consecuentemente a la función del órgano afectado. Otro mecanismo propuesto es el daño secundario a la reacción inflamatoria propiciada por el depósito de amiloide⁴⁵. También se ha sugerido que los precursores fibrilares solubles y los compuestos de naturaleza no proteica unidos a las fibrillas del amiloide, pueden

producir toxicidad directa por aumento del estrés oxidativo y/o mediante la activación de la vía apoptótica⁴⁶.

Depósito tisular:

Cada subtipo de amiloide tiene una afinidad para depositarse en distintos tejidos, por ejemplo la TTR Met 30 se deposita en el sistema nervioso periférico, la beta2-microglobulina en las articulaciones y el fibrinógeno A alfa en los riñones⁴⁷. En la amiloidosis AL, como detallaremos más adelante, el depósito puede ocurrir en cualquier órgano o tejido. Esta especial afinidad por algún tejido u órgano depende de muchos factores favorecedores de la amiloidogénesis, como hemos explicado anteriormente: alta producción local de proteína precursoras, bajo pH, elevado estrés celular, acción intensa proteolítica, etc⁴⁸. También juega un papel importante su interacción con glicosaminoglicanos tisulares y los receptores celulares. En la amiloidosis AL cobra especial importancia la interacción entre las cadenas ligeras libres y componentes tisulares como el colágeno^{49, 50}. Por todo ello se dice que las amiloidosis son enfermedades sistémicas, es decir, el amiloide puede depositarse en diversos órganos y las manifestaciones clínicas dependen de la alteración de la función de cada órgano producida por dicho depósito. En la tabla 1 se exponen los precursores amiloidóticos y su afinidad por el depósito tisular⁵¹.

Tabla 1: Proteínas amiloides humanas

Precursor	plegamiento	amiloide	S/L	Síndrome
Cadenas ligeras de Ig	Todo β	AL	S, L	Amiloidosis AL, sistémica
Transtirretina mutada	$\alpha + \beta$	TTR	S	Familiar, neuropatía y cardiopatía
Transtirretina nativa	$\alpha + \beta$	TTR	S, L	Senil, cardiopatía
Apoproteína sérica AA	Todo α	AA	S	Secundario a inflamación crónica: articulaciones, renal
β_2 microglobulina	Todo β	A β_2 M	S, L	Asociado a hemodiálisis
Apolipoproteína AI (fragmento N-terminal)	No estructurado en condiciones nativas	AApoAI	S	Familiar, nefropatía. Depósito senil íntima aórtica
Apolipoproteína II (fragmento N-terminal)	desconocido	AApoAII	S	Familiar, nefropatía
Apolipoproteína IV (fragmento N-terminal)	desconocido	AApoAIV	S	Esporádico, asociado a envejecimiento
Gelsolina mutada	No estructurado en condiciones nativas	AGel	S	Familiar, neuropatía (sd de Meretoja) Finlandia
Lisozima mutada	$\alpha + \beta$	ALys	S	Familiar, nefropatía
Cistatina C mutada	$\alpha + \beta$	ACys	S	Familiar, hemorragia cerebral
Fibrinógeno α	Todo α	AFib	S	Familiar, nefropatía

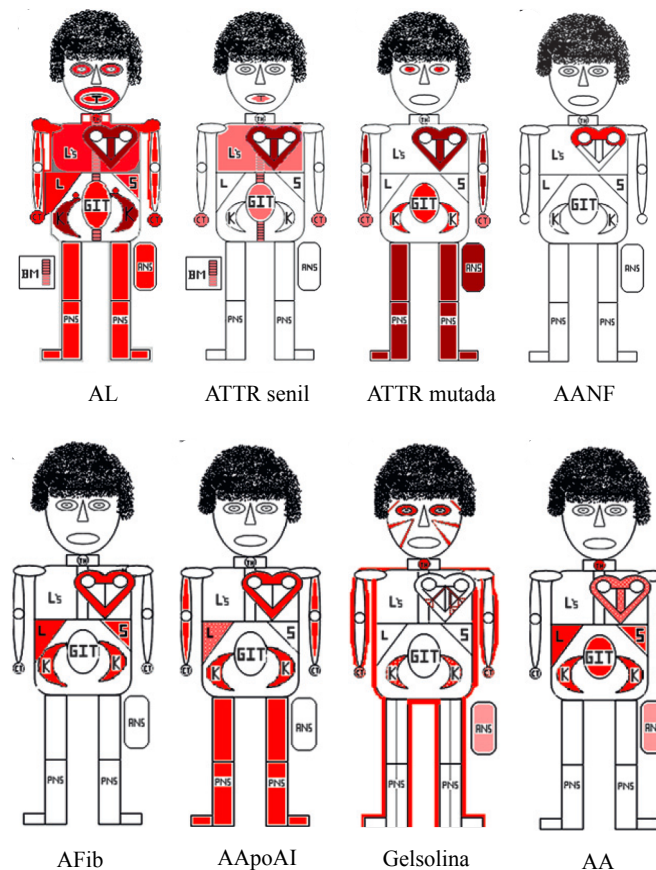
Precursor	plegamiento	amiloide	S/L	Síndrome
Polipéptido ABri	No estructurado en condiciones nativas	ABri	S	Demencia familiar (Variante Británica)
Polipéptido ADan	No estructurado en condiciones nativas	ADan	L	Demencia familiar (Variante Danesa)
Proteína precursora A β	No estructurado en condiciones nativas	A β	L	Enfermedad Alzheimer
Proteína prión	No estructurado en condiciones nativas	APrP	L	Encefalopatía espongiforme transmisible
Pro-Calcitonina	No estructurado en condiciones nativas	ACal	L	Carcinoma medular tiroides
Polipéptido amiloide insular (Amilina)	No estructurado en condiciones nativas	AIAPP	L	Diabetes Mellitus tipo II, insulinomas
Polipéptido atrial natriurético	No estructurado en condiciones nativas	AANF	L	Depósito en aurículas
Procalcitonina	Todo α	APro	L	Senil, prolactinomas
Insulina	Todo α	AIns	L	Depósito en lugar de inyección
Lactaderina (Medina)	Desconocido	AMed	L	Senil, depósito en la media de la aorta
Queratoepitelina	Desconocido	AKer	L	Familiar, distrofia corneal
Lactoferina	$\alpha + \beta$	ALac	L	Amiloidosis corneal

S: sistémica; L: localizada

Además de las diferencias en cuanto al depósito tisular, cada subtipo de amiloide afecta a un mismo tejido u órgano en un grado distinto de severidad, así la afectación cardiaca de la amiloidosis AL es más severa que la afectación cardiaca de la amiloidosis transtirretina mutada^{7, 47}.

Esta diferencia en la distribución y severidad de la afectación orgánica permite la sospecha diagnóstica de un determinado subtipo de amiloide, y con ello orientar las pruebas complementarias para su diagnóstico definitivo⁵².

Figura 7: Distribución de amiloide en los órganos y tejidos



En esta ilustración se resume el depósito amiloide (caracterizado con el color rojo) en los distintos tejidos y órganos dependiendo del subtipo amiloide. En la tonalidad de los rojos utilizados (del más oscuro al rosa claro) se representa la mayor o menor apetencia, respectivamente, por el tejido u órgano en cuestión y por tanto la probabilidad del depósito amiloide en esa localización.

AA: amiloidosis secundaria; AANF: amiloidosis auricular; AApoAI: apolipoproteína AI; AFib: amiloidosis familiar por fibrinógeno; AL: amiloide AL; ATTR: transtirretina.

ANS: sistema nervioso autónomo; BM: médula ósea; CT: túnel capiano; GIT: tracto gastrointestinal; H: corazón; K: riñón; L: hígado; L's: pulmones; PNS: sistema nerviosos periférico; S: bazo; T: lengua (macrogllosia); TH: tiroides

Amiloidosis cardiaca:

En general se estima una incidencia de amiloidosis de 4-9 casos por millón de habitantes. En los países desarrollados los tres subtipos más frecuentes son la amiloidosis AL, la amiloidosis senil y la amiloidosis familiar; dentro de las amiloidosis familiares la más común es la secundaria a mutación de la transtirretina⁴⁷.

A continuación detallaremos las características principales de los subtipos de amiloidosis que tienen afectación cardiaca.

Amiloidosis AL

Es la amiloidosis cardiaca más frecuente y la que comporta peor pronóstico. En la amiloidosis AL el amiloide está formado por el beta plegamiento de fragmentos de cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda de las inmunoglobulinas. Estas inmunoglobulinas provienen de una discrasia de células sanguíneas que afecta, de forma predominante, a las células plasmáticas.

Esta entidad, al ser objeto de la presente tesis, se detallará en un epígrafe aparte.

Amiloidosis por depósito de Transtirretina

La transtirretina es una proteína tetramérica rica en beta strands. Es sintetizada fundamentalmente por el hígado; los plexos coroides cerebrales y retinianos contribuyen en menos del 5% en su producción. La función de la transtirretina es transportar el retinol y la tiroxina teniendo un papel importante en la regeneración neuronal y crecimiento axonal⁵⁴. La transtirretina tiene una capacidad innata de agregación en fibras insolubles de amiloide. La acumulación de transtirretina oligomérica, compuesta por 6 a 10 monómeros, produce toxicidad tisular⁵⁵. Existen dos tipos de amiloide transtirretina: la mutada y la nativa (también llamada senil o salvaje).

a) Trastirretina mutada: Las mutaciones de su gen (TTR), localizado en el cromosoma 18, producen un aumento de su capacidad para el beta plegamiento lo cual la hace insoluble provocando el depósito en los tejidos. Se han descrito más de 80 mutaciones del gen TTR, y cada mutación tiene una expresión fenotípica diferente. Se han comunicado formas neuropáticas, cardíacas, renales y oculares (por depósitos intravítreos)⁵⁶.

En general, la afección cardíaca suele aparecer a partir de la quinta década y es más frecuente en varones, lo que ha llevado a plantear el posible papel protector del sexo femenino en el desarrollo de esta enfermedad⁵³.

La más común de las mutaciones es la G6s que se encuentra hasta en el 6% de la población de raza blanca y que no es patogénica. La V30M es la segunda mutación más frecuente y la más prevalente de las patogénicas. Esta mutación es endémica en zonas de Portugal, Suecia y Japón, y su prevalencia en estas áreas puede alcanzar 1:600. Aunque la clínica predominante es neuropática, el corazón también puede estar afectado^{57,58}. La Appalachian amiloidosis (mutación T60A) de Estados Unidos proviene del noroeste de Irlanda y produce una afectación predominantemente cardíaca. La mutación Val122I presente en el 3-4% de la población de raza negra de Estados Unidos también produce afectación cardíaca predominante⁵⁹. Otras mutaciones, como la Thr59Lys o Glu89Lys, dan lugar a afección cardíaca con cuadros restrictivos graves⁵³.

Debido a la amplia distribución geográfica de las mutaciones de la TTR y a sus diferentes tasas regionales, es difícil conocer la incidencia y prevalencia de la amiloidosis trastirretina mutada. Basándonos en la estadística de centros de referencia en cardiopatía amiloidótica podemos inferir una incidencia aproximada. Así, de los datos del estudio norteamericano de Crotty et al⁶⁰ en el que 4 de cada 100 amiloidosis era TTR mutada, y sabiendo que en Estados Unidos la incidencia de amiloidosis es de 8

por millón de habitantes/año, podemos deducir una incidencia de trastirretina mutada de 0,4 por millón de habitantes /año⁶¹.

Sin embargo estudios recientes sugieren que esta entidad está infra diagnosticada. En un amplio estudio de autopsias a fallecidos con amiloidosis senil, el 23% de los individuos de raza negra eran portadores de la mutación de isoleucine 122⁶¹. Así mismo, en una serie de muestras quirúrgicas de pacientes con amiloidosis trastirretina el 36% tenían TTR mutada y el 64% restantes era TTR no mutada o senil⁶².

b) Trastirretina no mutada o senil

La trastirretina salvaje o nativa no mutada también tiene capacidad por sí misma de formar fibras insolubles y depositarse en tejidos produciendo la denominada Amiloidosis Senil o Amiloidosis Trastirretina salvaje (a partir de ahora en esta tesis se denominará trastirretina senil). Ésta es más frecuente en varones mayores de los 60 años. La afectación cardíaca es predominante y el depósito extra cardíaco es infrecuente con la única excepción de su asociación con síndrome de túnel carpiano que acontece entre 3 a 5 años previos a la manifestación cardíaca⁶³. La supervivencia mediana desde su diagnóstico es de 7 años aproximadamente⁶⁴.

La prevalencia de la Amiloidosis Senil también es desconocida. Se encuentra amiloide cardíaco trastirretina senil en el 25% de las autopsias realizadas en ancianos de más de 80 años, sin embargo su significado clínico es incierto. La verdadera incidencia de este subtipo es desconocida y seguramente infra estimada. En la actualidad, y a la luz de recientes estudios, se cree que esta patología es una causa más de la denominada insuficiencia cardíaca con función ventricular conservada. Uno de los estudios que ha intentado esclarecer este hecho incluyó 109 autopsias realizadas a pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca con función preservada. En 18 de ellos (17%)

se encontró depósito cardíaco de amiloide⁶⁵. González-López et al⁶⁶ sugieren que el 13% de las insuficiencias cardíacas con función preservada y con datos de hipertrofia ventricular (>12 mm de septo interventricular) en mayores de 60 años, son debidas a transtirretina senil. Esta afirmación está basada en la secuenciación negativa de mutaciones en el gen TTR y en la captación elevada del radio trazador ^{99m}Tc-DPD en la gammagrafía. Este radio trazador de gran avidez para el amiloide cardíaco transtirretina y tiene nula fijación en otros tipos de amiloidosis. Del análisis comparativo entre las características basales de los pacientes con y sin cardiopatía transtirretina salvaje, se deduce que los pacientes con amiloidosis transtirretina senil tienen niveles más elevados de NT-proBNP y troponinas, mayor grosor ventricular, derrame pericárdico más frecuente y más necesidad de implante de marcapasos que los pacientes con insuficiencia cardíaca con función preservada y sin depósito amiloide.

Las conclusiones de estos estudios son de marcada importancia, ya que a pesar de que no existe terapia específica para tratar la amiloidosis senil, el correcto diagnóstico de esta entidad puede prevenir los daños iatrogénicos al utilizar fármacos comúnmente empleados en la insuficiencia cardíaca. Como veremos más adelante, en los pacientes con amiloidosis cardíaca se deben evitar la digoxina y los calcio-antagonistas por ser extremadamente tóxicos, y los IECAS y beta bloqueantes deben prescribirse con precaución en razón a la disautonomía que padecen estos pacientes.

Amiloidosis AA:

Es la amiloidosis comúnmente denominada “secundaria”, ya que aparece como resultado de estados inflamatorios crónicos.

En la Amiloidosis AA los depósitos están compuestos principalmente por una apolipoproteína de densidad alta que se eleva como reactante de fase aguda (amiloide A

sérico, SAA). Los hepatocitos sintetizan el precursor de esta proteína como respuesta al estímulo transcripcional de citoquinas pro inflamatorias, como la interleuquina 1, 6 y el factor de necrosis tumoral alfa. Los depósitos de amiloide AA están formados por la porción N-terminal de la apolipoproteína SAA y por el componente sérico P (SAP)⁶⁷.

Sin embargo, no todos los pacientes que tienen una enfermedad inflamatoria crónica desarrollan amiloidosis. Factores genéticos regulan la susceptibilidad para el desarrollo de la misma. Se han identificado al menos cinco variantes alélicas en los aminoácidos de los codones 52 y 57. El genotipo de SAA1 es un importante determinante del desarrollo de la amiloidosis en pacientes con artritis reumatoide y con fiebre mediterránea familiar.

En cuanto a su incidencia diversos estudios europeos arrojan cifras de 1 a 2 casos por millón de habitantes-año⁶⁸. Cabe destacar que en las últimas décadas se ha observado un descenso notable de la prevalencia global de amiloidosis AA, posiblemente secundario a una mejor identificación de los procesos causales, y al desarrollo de tratamientos más efectivos para el control de la actividad inflamatoria. Según Real de Asúa et al, hasta en un 13% de los casos no se llega al diagnóstico etiológico⁶⁷. Las causas más frecuentes en la actualidad nuestro medio son:

- artritis reumatoide (30%)
- espondilitis anquilosante (13%)
- enfermedades infecciosas crónicas (10%)
- enfermedad inflamatoria ósea (7%)
- psoriasis (7%)
- tumores diversos (7%)
- procesos autoinmunes (7%)
- otras enfermedades crónicas (7%)

El cuadro clínico que produce suele estar dominado por la afectación renal. De hecho la aparición de insuficiencia renal y/o proteinuria en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica nos deben hacer sospechar el desarrollo de amiloidosis AA. La afección cardíaca es rara (5%) y en caso de que se presente suele ser leve.

Otras amiloidosis hereditarias con afectación cardíaca:

Estos subtipos proceden de mutaciones genéticas de proteínas no transtirretina que provocan afectación severa cardíaca.

Apolipoproteína A-1: el gen de la apolipoproteína A-I (APOA1) se localiza en el cromosoma 1 del que se han descrito 16 mutaciones hasta la fecha. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de cada mutación. Suelen producir afectación cardíaca, nefropatía, neuropatía, hepatopatía y depósitos cutáneos y laríngeos⁶⁹.

Fibrinógeno A: el gen FGA se localiza en el cromosoma 4 . Se han descrito más de 10 mutaciones de este gen que producen amiloidosis y, aunque su depósito es de predominio renal, los pocos casos de afectación miocárdica provocan insuficiencia

Tabla 2: Características principales de las Amiloidosis Cardíacas

Tipo amiloide	Precursor proteico	Inicio síntomas	% casos afectación cardíaca	Otros órganos	Tratamiento	pronóstico
Amiloidosis AL	Cadena ligera Inmunoglobulinas	60 años	50%	Riñón, hígado, SNP, etc	QT; TAPSE	6 meses -3 años
TTR V30M	Transtirretina	30 - 40 años	5%	neuropatía	Trasplante hepático	variable
TTR T60A	Transtirretina	60 años	90%	neuropatía	Trasplante hepático	variable
TTR II122	Transtirretina	60 años	95%	Túnel carpiano	Ttº soporte	7-8 años
TTR senil	Transtirretina	70 años	95%	Túnel carpiano	Ttº soporte	7-8 años
AA	SAA	Cualquier edad	5%	Renal, hepática, intestinal	Ttº enfermedad de base	variable

OT: quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de progenitores sanguíneos

cardiaca grave⁷⁰.

Características clínicas de la Amiloidosis Cardiaca

La afectación cardiaca es la principal causa de morbilidad de los pacientes con amiloidosis, especialmente en la amiloidosis AL y en la Amiloidosis transtirretina senil.

Independientemente del subtipo de amiloidosis, la afectación cardiaca produce una cardiomiopatía infiltrativa restrictiva. Los depósitos se distribuyen en forma de agregados nodulares con ramificaciones que envuelven a los miocitos. En las primeras fases se produce una alteración de la relajación, pero a medida que el depósito aumenta, se agrava la fisiología restrictiva caracterizada por incremento de presiones telediastólicas, hipertrofia concéntrica ventricular y dilatación biauricular. Según avanza la enfermedad se produce fibrosis intersticial por necrosis de los miocitos y consecuentemente disfunción sistólica.

Además, el amiloide también infiltra la microvasculatura produciendo isquemia endomiocárdica (que agrava la disfunción diastólica) e incluso infartos que potencian el deterioro de la función sistólica. La infiltración amiloide puede afectar al sistema de conducción produciendo arritmias supraventriculares, bloqueos del sistema de conducción, y con menos frecuencia, arritmias ventriculares.

Las manifestaciones clínicas más frecuente es la disnea de esfuerzo, que progresa a mínimos esfuerzos, el derrame pleural. En cambio el edema pulmonar y el derrame pericárdico aparecen con menos frecuencia. El síncope es uno de los síntomas que conlleva un peor pronóstico. El síncope de esfuerzo o postprandial sugiere la existencia de una cardiopatía restrictiva y en casos de hipertrofia severa se debe sospechar la obstrucción en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El presíncope o síncope también pueden ser secundario a alteraciones subyacentes de la conducción o a la

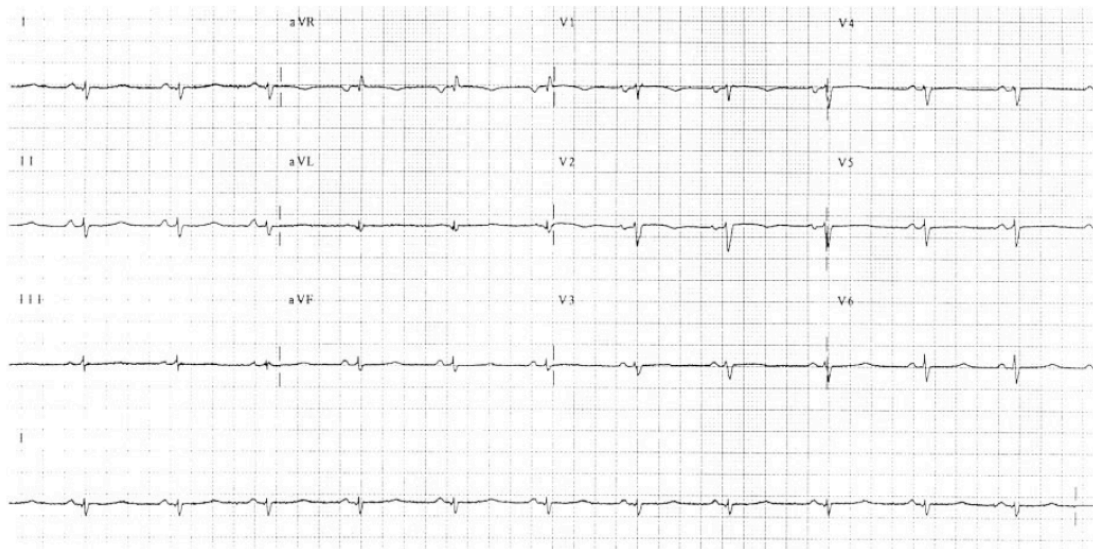
disautonomía por afectación del sistema nervioso autónomo. Derivado de la afectación de la microvasculatura también puede aparecer angina de esfuerzo o reposo que, de presentarse, son de difícil manejo terapéutico⁷¹. Las arritmias auriculares son frecuentes (10-15% de los pacientes) y la fibrilación auricular se asocia a un riesgo tromboembólico muy elevado. La muerte súbita es una causa común de éxitus, aunque no suele estar causada por arritmias ventriculares, sino por disociación electromecánica. Otros síntomas que acontecen son los derivados de la insuficiencia cardiaca congestiva como los edemas y el aumento del perímetro abdominal. En estos pacientes los edemas en miembros inferiores también pueden ser secundarios a síndrome nefrótico por la afectación renal amiloidótica. El dolor abdominal referido por algunos pacientes puede ser provocado por la hepatomegalia o por la infiltración intestinal de amiloide⁴⁷.

En la exploración clínica solemos encontrar el pulso parvus y la presión yugular elevada. La tensión arterial suele ser baja para detectar la disautonomía debe medirse sentado, inmediatamente después de levantarse y tras dos minutos de bipedestación⁷².

Pruebas complementarias cardiológicas:

Electrocardiograma: El patrón típico está compuesto por los bajos voltajes (<5 mm en derivaciones de miembros y <1 mm en el resto de derivaciones) y la falta de progresión de R en derivaciones precordiales, denominada también imagen de pseudoinfarto⁷³. Este patrón aparece hasta en un 50% de los pacientes con amiloidosis cardiaca. Otros hallazgos descritos son el bloqueo AV de 1º grado (20%) y el bloqueo de rama (rama derecha, 9%; rama izquierda, 5%). El patrón electrocardiográfico varía según el tipo de amiloidosis cardiaca, así los bajos voltajes son más típicos en la amiloidosis AL (60%) mientras que los bloqueos de rama son más frecuentes en la amiloidosis senil (40% frente al 4% en la AL)⁷⁴.

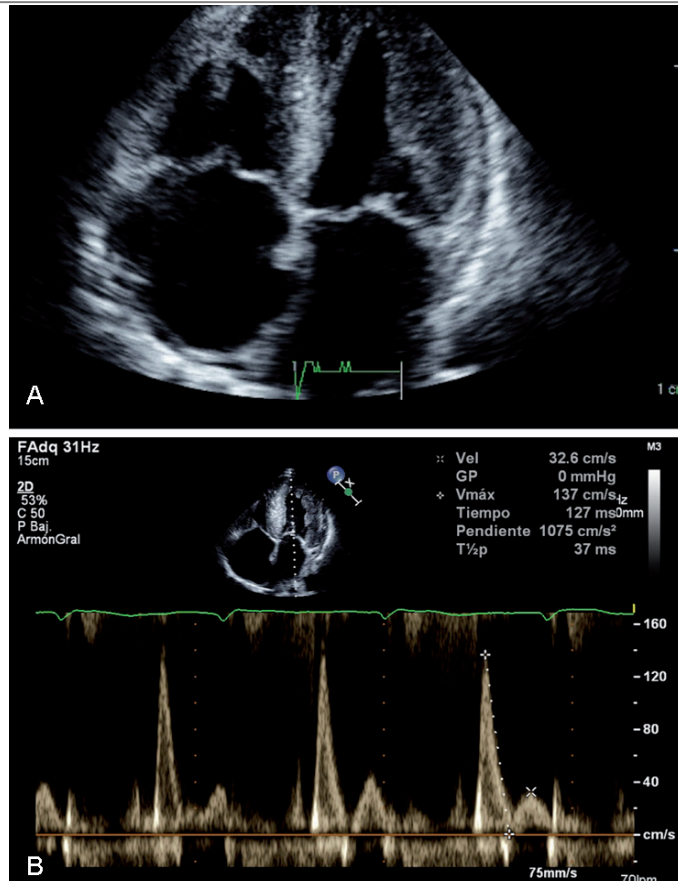
Figura 8: Electrocardiograma



En este electrocardiograma de 12 derivaciones se observa el patrón típico con bajos voltajes (definido como <5 mm en derivaciones de miembros y <1 mm en el resto de derivaciones) y la imagen de pseudoinfarto en derivaciones precordiales (poca progresión de R).

Ecocardiograma: El hallazgo más precoz es el engrosamiento de la pared ventricular izquierda con evidencia de disfunción diastólica asociada. El engrosamiento suele ser concéntrico en el ventrículo izquierdo y afectar a la pared libre del ventrículo derecho⁷⁵. Este aumento de grosores es la característica ecocardiográfica de mayor peso. Por ello se ha considerado criterio diagnóstico de afectación cardíaca en caso de confirmación histológica de amiloide en otro órgano. Sin embargo, el aumento del grosor miocárdico puede ocurrir en otras patologías como la frecuente cardiopatía hipertensiva así como en la miocardiopatía hipertrófica y en otras cardiopatías de depósito como la sarcoidosis o hemocromatosis. En las últimas décadas, debido al desarrollo tecnológico, se han descrito patrones de doppler tisular y de deformación longitudinal miocárdica (strain rate) típicos de la amiloidosis cardíaca, que permiten

Figura 9: Ecocardiograma



A) Ecocardiograma 2D apical 4 cámaras. Se observa hipertrofia ventricular izquierda, dilatación auricular.
B) Doppler flujo transmitral que muestra patrón restrictivo

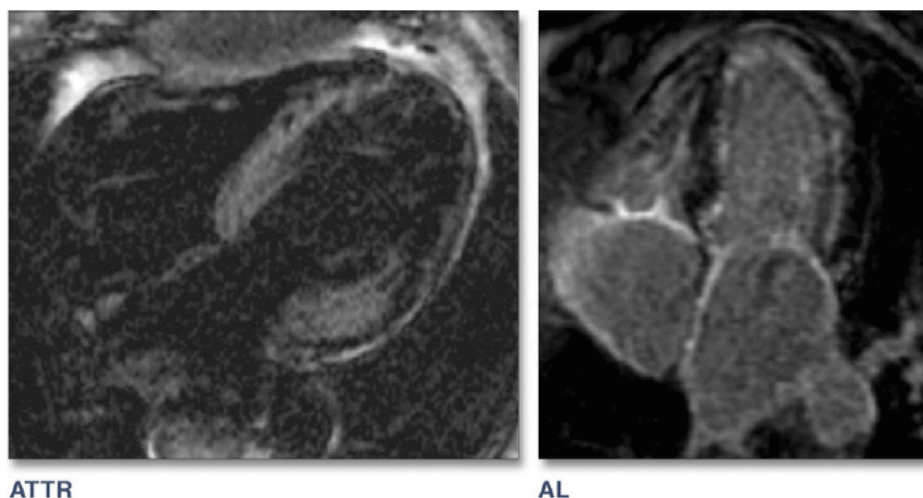
diferenciarlas de otras miocardiopatías que cursan con engrosamiento miocárdico⁷⁶. En la amiloidosis aparece alteración de la deformidad longitudinal en los segmentos basales más precozmente que otros hallazgos ecocardiográficos. Los valores de deformidad longitudinal están disminuidos hasta en un 50% con respecto a sujetos normales y están relacionados con el pronóstico de forma independiente a otros parámetros utilizados hasta la fecha⁷⁷. Además, las técnicas de análisis de la deformidad longitudinal han permitido esclarecer que el deterioro funcional del ventrículo derecho tiene un comportamiento paralelo al del ventrículo izquierdo⁷⁸.

En la amiloidosis AL existe una mayor y más precoz afectación de deformidad longitudinal que en la amiloidosis trastirretina mutada y/o senil, a pesar de que la masa ventricular en estas últimas es claramente mayor que en la amiloidosis AL. Esto puede estar relacionado con el efecto tóxico de las cadenas ligeras circulantes sobre las fibras longitudinales localizadas que se localizan en el subendocardio⁷⁹.

En cuanto a la disfunción diastólica se objetiva aumento del índice entre la onda E/A y disminución del tiempo de desaceleración a medida que el ventrículo izquierdo tiene peor distensibilidad. Otros hallazgos ecocardiográficos típicamente descritos, pero de menor rentabilidad diagnóstica, son la dilatación biauricular, el patrón granular del miocardio en el bidimensional sin armónico, el engrosamiento del tejido valvular y del septo interauricular⁷⁵.

Resonancia magnética cardíaca: es una técnica de imagen cada vez más utilizada en la práctica cardiológica. En la amiloidosis la sensibilidad para la detección de amiloide es el doble que con el ecocardiograma. El patrón característico de amiloidosis se basa en la captación miocárdica rápida de gadolinio en secuenciación T1 y el realce tardío global subendocárdico o transmural^{80,81}. También el patrón parcheado de realce tardío y la dificultad para anular la señal miocárdica se han relacionado con amiloidosis cardíaca. Estudios recientes han demostrado un mayor realce a nivel de segmentos basales con respecto a los segmentos apicales, hallazgos relacionados con la deformidad longitudinal que demuestra el ecocardiograma, como se ha comentado previamente. Existen diferencias en los hallazgos de la resonancia cardíaca entre los subtipos de amiloidosis cardíaca. Los corazones en la amiloidosis trastirretina suelen tener mayor masa ventricular, con patrón de realce tardío más extenso y transmural, y mayor afectación del ventrículo derecho y aurículas que los de la amiloidosis AL⁸⁶.

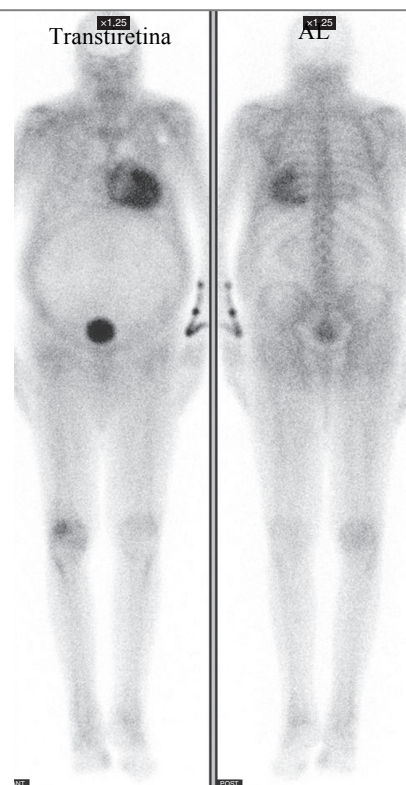
Figura 10: Resonancia cardiaca en pacientes con amiloidosis cardiaca



En la ATTR se objetiva el realce transmural con mayor afectación a los segmentos basales. En la AL el realce es subendocárdico y global.

Medicina nuclear: Es conocida la utilización de la gammagrafía con compuestos fosfonados para la detección del daño miocárdico. En la amiloidosis cardiaca se utilizan radiotrazadores óseos marcados con ^{99m}Tc . Desde el año 2002, a raíz del artículo de Puille et al⁸⁹ y posteriormente con el de Perugini et al⁹⁰ se comenzó a utilizar la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD para la detección del depósito amiloide a nivel cardiaco y diferenciar entre estos dos tipos de amiloidosis. Se ha demostrado en diversos estudios que la captación de este radiotrazador tiene una

Figura 11: Gammagrafía



En la trastirretina se objetiva depósito del radiotrazador cardiaco a diferencia de la AL en la que no se observa radiotrazador cardiaco

sensibilidad cercana al 100% para diferenciar entre la amiloidosis trastirretina (captación intensa y difusa) y AL (nula o muy ligera intensidad de captación). A pesar de ello, hasta un tercio de los pacientes con amiloidosis AL pueden tener captación miocárdica del radiotrazador. Sin embargo esta captación suele ser de baja intensidad y más frecuente en personas seniles en los que no debemos olvidar que en ambas entidades, amiloidosis AL y trastirretina, pueden coexistir⁹¹. Otro radiotrazador con similar eficacia que el ^{99m}TcDPD es el ^{99m}Tc pirofosfonato que presenta una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% (comparable al ^{99m}TcDPD)⁹². El mecanismo por el que estos radiotrazadores se unen al amiloide trastirretina se desconoce, aunque se ha postulado que pueda estar relacionado con la concentración elevada de calcio en la estructura de la fibrilla amiloide a nivel miocárdico. Esta técnica es incluso más sensible que la resonancia magnética para detectar el depósito precoz de amiloide a nivel cardíaco⁹³.

Pruebas de laboratorio: Los marcadores séricos mejor estudiados en la amiloidosis cardíaca son el NT-proBNP y la troponina. La troponina está relacionada con el daño miocárdico directo por toxicidad del amiloide a este nivel, mientras el NT-proBNP está más relacionado con la alteración funcional generada por el depósito, es decir, con la disfunción diastólica y por tanto es un marcador de insuficiencia cardíaca⁴⁷.

Amiloidosis AL:

Objeto de la presente tesis, es el subtipo más prevalente y se caracteriza por afectación cardíaca severa y el mal pronóstico.

El amiloide está formado por el beta plegamiento de fragmentos de cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda de las inmunoglobulinas. Ello es posible porque subyace una discrasia de células sanguíneas que afecta, de forma predominante, a las células plasmáticas.

Epidemiología:

La amiloidosis AL es la más prevalente y se presenta, sin diferencia entre ambos sexos, generalmente por encima de los 50 años.

El mejor estudio epidemiológico de base poblacional en amiloidosis AL fue conducido por Kyle et al. en el que se recogieron datos entre 1950 y 1990 en la población de Olmsted, MN, USA. Los autores comunicaron una incidencia de 9 casos por millón de personas-año⁹⁴. Pinney et al. del National Health Service National Amyloidosis Centre en UK, estimaron una incidencia global de amiloidosis en Inglaterra de 5 casos por millón de personas-año⁶⁸. Posteriormente, en Suecia, Heminki et al. describen una incidencia de 8 casos por millón de personas-año⁹⁵. No disponemos de estudios epidemiológicos sobre amiloidosis AL en España.

Enfermedad hematológica:

Dentro del espectro hematológico relacionado con la amiloidosis AL debemos diferenciar tres entidades: la gammapatía de significado incierto, el mieloma múltiple y la amiloidosis AL. Los pacientes con gammapatía de significado incierto suelen estar asintomáticos, y la determinación de inmunoglobulina monoclonal en suero y orina es incidental. Los pacientes con mieloma múltiple tienen un alto porcentaje de células plasmáticas monoclonales en médula ósea y suelen tener una afectación clínica

caracterizada por hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas. Ambas entidades suelen presentar un pico monoclonal “M” en el proteinograma realizado mediante electroforesis. Los pacientes con amiloidosis AL presentan células plasmáticas monoclonales en un porcentaje variable y un espectro clínico amplio, ya que el amiloide puede depositarse en todos los tejidos y órganos¹⁰⁰. Sin embargo, suelen expresar una pequeña cantidad de inmunoglobulinas monoclonales en suero; de hecho aproximadamente un 40% de los pacientes sólo expresan cadenas ligeras libres y no presentan pico monoclonal en el proteinograma realizado mediante electroforesis. Por esta razón, en la amiloidosis AL es necesario realizar inmunofijación para detectar las cadenas kappa y lambda. La inmunofijación en suero y orina debe combinarse con las pruebas de cuantificación y ratio de las cadenas ligeras libres (FLC, siglas en inglés) en la ya que así la sensibilidad alcanza el 95%. Para el diagnóstico hematológico de la amiloidosis AL se precisa la demostración de células plasmáticas monoclonales en médula ósea así como inmunofijación en suero y/u orina positiva además de un ratio anormal de cadenas ligeras kappa : lambda (ratio $\kappa:\lambda$ normal 0,26 - 1,65)^{96,99-102}.

En el continuum mieloma - amiloidosis la discusión de si un enfermo debe ser diagnosticado de mieloma múltiple con amiloidosis AL o de amiloidosis AL sin mieloma múltiple, según el número de células plasmáticas monoclonales en la médula ósea, es puramente académica. Los últimos criterios de diagnóstico de mieloma múltiple sintomático de la Organización Mundial de la Salud⁹⁷ no contemplan una cantidad determinada de células plasmáticas en médula ósea o de proteína monoclonal en suero/orina, ya que ambas varían notablemente dependiendo de la técnica empleada. La demostración de amiloidosis AL en el curso evolutivo del mieloma múltiple empeora el pronóstico y se considera un criterio para inicio de tratamiento, condicionando un manejo distinto.

En la amiloidosis AL las células plasmáticas monoclonales suelen ser productoras de cadenas ligeras lambda (75% de los casos). Aparte de las cadenas ligeras, no hay otras diferencias fenotípicas que puedan distinguir la Amiloidosis AL de otras discrasias de células plasmáticas o de la gammapatía de significado incierto. Lo que sí se ha descrito recientemente es que las células plasmáticas de la amiloidosis AL expresan el receptor FC CD32B de las inmunoglobulinas G, que es una proteína de unión dependiente del calcio, la calreticulina⁹⁸.

En la amiloidogénesis AL intervienen muchos factores, como previamente hemos explicado en el epígrafe de las bases moleculares. La conjunción de estos factores es la responsable de que solamente en un 12-15% de los mielomas múltiples se forme amiloide AL. La secuencia de aminoácidos de la cadena ligera determina su probabilidad de formación de amiloide y su afinidad para el depósito tisular. Existen factores que provocan mutación en la codificación de los aminoácidos implicados en la estructura polimérica de la molécula, sobre todo en la estructura de la región variable de la cadena ligera. También factores locales de cada tejido u órgano como son el pH, el colágeno y la alta concentración de productos proteicos o fragmentos mal plegados, no sólo determinan el depósito del amiloide AL circulante, sino que condicionan un ambiente propicio para la formación in situ de amiloide AL mediante el beta plegamiento de otras proteínas en formación^{7, 47, 102}.

El amiloide AL produce daño tisular por diferentes mecanismos: alteración de la arquitectura tisular, aumento del estrés oxidativo intracelular, activación inflamatoria y alteración de la función lisosomal que incapacita la función autofágica⁴⁷.

Manifestaciones clínicas: de la sospecha clínica al diagnóstico definitivo de la amiloidosis cardiaca AL

El amiloide AL puede depositarse en prácticamente todos los tejidos y órganos por lo que el espectro clínico es muy amplio. La mayoría de los pacientes (70%) tienen más de un órgano afectado. Los órganos más comúnmente afectados son el riñón y el corazón. Los criterios diagnósticos de afectación de órganos recogidos en el consenso hematológico de 2005⁹⁶ (actualizados en 2011)⁹⁹ se exponen en la Tabla 3.

De hecho en el 70% de los casos existe afectación renal con desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal en la mitad de los casos. La afectación cardiaca ocurre aproximadamente en el 60% de los pacientes. El hígado se afecta en el 20% de los casos provocando hepatomegalia y colestasis hepática con expresión de niveles elevados de fosfatasa alcalina. La afectación del sistema nervioso autónomo está presente en el 20% de los pacientes con disautonomía y diarrea. La afectación del sistema nervioso periférico ocurre en el 18% de los pacientes. El depósito en tejidos blandos y submucosas produce macroglosia, síndrome del túnel carpiano, cuadros pseudo-oclusivos intestinales y ronquera por depósito laríngeo. La equimosis periorbitaria (15-20% de los pacientes) debida a la afectación microvascular y también a la alteración del factor X de la coagulación, se produce en el 15 al 20 % de los pacientes. Además pueden aparecer púrpura y fragilidad ungueal¹⁰³.

La afectación cardiaca merece especial atención, ya que determina el pronóstico de los pacientes, con una supervivencia media de 6 meses sin tratamiento¹⁰⁴.

Ciertos aspectos cardiológicos, previamente comentados, distinguen la amiloidosis AL de otras amiloidosis cardiaca:

- Bajos voltajes en electrocardiograma e imagen de pseudoinfarto: más frecuente en la amiloidosis AL.

Tabla 3: Criterios diagnósticos de afectación orgánica en la amiloidosis AL.

Órgano	Síntomas	Pruebas	Criterios de afectación orgánica	Criterios de respuesta orgánica
Corazón	Disnea, edemas, presincope	ECG: bajos voltajes y poca progresión R en precordiales Eco: hipertrofia, disfunción diastólica, dilatación auricular. Baja deformidad longitudinal basal RNM: realce endocárdico difuso Aumento de NT proBNP y Troponina	Engrosamiento pared >12mm sin otra causa NT proBNP> 332 ng/L sin IR	Disminución grosor en 2 mm Mejoría 20% de la FEVI Mejoría de 2 clases funcionales si la basal era NYHA III-IV Descenso 30% de NT proBNP o >300 pg/L si el basal era >650 pg/L
Riñón	Edema periférico, anasarca, orina espumosa	Proteinuria no específica, elevación discreta de creatinina Eco: aumento dimensiones renales, prominencia pirámides medulares, aumento ecogenicidad TAC: realce heterogéneo del contraste RNM: hipodensidad en T2 en áreas afectas	Orina de 24h >0.5gr/día con predominio de albúmina	Disminución al menos del 50% de la proteinuria (basal >0.5 gr/día) No empeoramiento del FG ni de Cr en un 25% sobre el basal.
Hígado	Dolor y distensión abdominal, hepatomegalia.	Aumento de FA, GGT, TP y TTPa prolongados, bajos niveles de factor X. Eco: hepatomegalia Fibroscan: >17kPa TAC: descenso de la atenuación hepática. RNM: aumento señal en T1	Hepatomegalia de >15 cm en ausencia de IC FA>1.5 veces el valor normal	Descenso del 50% del valor de la FA Descenso de la hepatomegalia en 2 cm.
Tejido laxo	Macroglosia, aumento de glándulas salivares, SAHS. Aumento de articulación	RNM articular: depósito que cubre la membrana sinovial, rellena los huecos subcondriales y se extiende al tejido periarticular mostrando con baja-intermedia señal en T1 y T2	Macroglosia, artropatía, claudicación, adenopatías Síndrome túnel carpiano	
Sistema nervioso	Parestesias, dolor, entumecimiento	ENG: polineuropatía axonal sensitivomotora	Clínica sensitivomotora simétrica en extremidades inferiores, equimosis periorbital	Mejoría de la velocidad conducción en ENG
Gastrointestinal	Diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia, hemorragia, malabsorción	Endoscopia, dilatación esófago, disminución peristaltismo Tránsito con bario: retención y tránsito enlentecido, aumento difuso del grosor y disminución de las aústras y rugosidades normales, obstrucción piloro TAC: engrosamiento de la pared estómago e intestino.	Síntomas y confirmación por biopsia	
Pulmón	Disnea y tos	TAC: Patrón intersticial, posibles nódulos y derrame pleural	Se precisa biopsia	

Cr: creatinina; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; ENG: electroneurograma; FA: fosfatasa alcalina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; GGT: gamma glutamil transaminasa; IR: insuficiencia renal; RNM: resonancia magnética cardíaca; SAHS: síndrome de apnea e hipopnea del sueño; TAC: tomografía axial computarizada; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

- Hipertrofia ventricular: aunque los grosores se encuentran menos aumentados que en la amiloidosis trastirretina, la alteración de la deformidad longitudinal en los segmentos basales es más precoz y más severa. Esto denota la toxicidad miocárdica del amiloide por cadenas ligeras.
- Realce tardío subendocárdico global en la resonancia magnética.
- Ausencia de captación del radiotrazador $^{99m}\text{TcDPD}$ o $^{99m}\text{Tc PYP}$ en la gammagrafía.
- Niveles más elevados de NT-proBNP y de troponina.

Para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca AL es necesaria la determinación de cadenas libres monoclonales en orina y suero junto con la confirmación histológica de amiloide^{96,99}. Si la muestra histológica no es endomiocárdica, se requieren criterios de afectación cardíaca (ver Tabla 3).

Para la demostración de las cadenas ligeras libres monoclonales en orina /suero se debe solicitar:

- 1- electroforesis de proteínas en gel de agarosa.
- 2- inmunofijación mediante anticuerpos específicos contra cadenas pesadas y ligeras en suero (sensibilidad 71%) y en orina (sensibilidad 84%).
- 3- cuantificación de cadenas ligeras libres mediante nefelometría.
- 4- demostración de un ratio anormal entre cadenas kappa lambda (ratio normal Kappa/Lambda 0.26–1.65).

La coexistencia de estas pruebas ofrecen una sensibilidad del 95%⁴⁷.

Cabe destacar que hasta un 8% de los pacientes padecen una amiloidosis AL localizada, es decir, la producción y el depósito se produce en el mismo órgano. Estos pacientes no presentan cadenas monoclonales en suero. Las localizaciones más frecuentes en este subtipo de localizada son traqueobronquial, tracto urinario, piel y nódulo linfático¹⁰¹.

Para la confirmación histológica es necesario realizar una biopsia. Al ser una enfermedad multisistémica, es habitual que el amiloide se busque en diferentes órganos y tejidos de fácil acceso y bajo riesgo de complicaciones en la toma de muestras. Los tejidos que más comúnmente se biopsian son la grasa subcutánea, las glándulas salivares, la submucosa rectal, etc. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica de las biopsias de los distintos tejidos y órganos no está adecuadamente establecida. Según los datos disponibles, la sensibilidad de las biopsias de tejidos no clínicamente afectados pero accesibles (como la grasa subcutánea) varía entre un 67%¹⁰⁵ y 80%¹⁰⁶. Por el contrario, la rentabilidad de las biopsias de órganos afectados es del 100%^{105, 106}. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento son similares a la de pacientes sin amiloidosis. Algunos grupos recomiendan la realización sistemática de biopsia de médula ósea y grasa subcutánea, habiendo demostrado que con ambas se diagnostican el 68% de los casos¹⁰⁵. Aún así la cifra de falsos negativos (32%) suponen un porcentaje elevado de pacientes que, a pesar de dos biopsias realizadas, continúan sin confirmación histológica. Una vez más estas recomendaciones se basan en series de amiloidosis sistémica en las que la afectación cardíaca es inferior al 49% de casos. Hasta la fecha, en la amiloidosis cardíaca AL avanzada no existen estudios a este respecto.

Hoy en día, la demostración de amiloide, independientemente del tejido de procedencia, se debe confirmar no sólo con la tinción de Rojo Congo sino con técnicas más avanzadas que permitan categorizar el subtipo de amiloide. La técnica más específica para la diferenciación de los distintos tipos de fibrillas amiloidóticas es la espectrometría de masa de los depósitos, tras la disección mediante láser¹⁰⁷. Sin embargo pocos centros en el mundo disponen de esta técnica especializada. Otras técnicas empleadas son la microscopía inmunoelectrónica con anticuerpos marcados (muy sensible aunque no disponible en la mayoría de los laboratorios) y la

inmunohistoquímica con anticuerpos contra cadenas ligeras Kappa y Lambda, AA y transtirretina. Esta última es una técnica de mayor disponibilidad, aunque de sensibilidad y especificidad baja por la falta de estandarización de los anticuerpos, la absorción no específica de las fibrillas amiloidóticas y es dependiente de la experiencia de cada centro¹⁰⁸.

Pronóstico: se establece según el número de órganos afectados y la gravedad de dicha afectación, así como por el porcentaje de células plasmáticas clonales cuantificadas en la biopsia de médula ósea. Los marcadores séricos más estudiados para fines pronósticos son los relacionados con la lesión cardíaca: NT-proBNP y las troponinas. En 2005 Dispenzieri et al. propusieron una escala de estratificación pronóstica en relación a la elevación de estos dos marcadores. Los umbrales propuestos para el NT-proBNP, TnT y TnI fueron de 332 ng/L, 0,035 µg/L y 0,1 µg/L respectivamente¹⁰⁹. Los autores clasificaron a los pacientes en tres subgrupos:

- estadio I: sin elevación de NT-proBNP ni Troponinas (supervivencia mediana de 26,4 meses).
- estadio II: elevación de NT-proBNP o Troponinas (supervivencia mediana de 10,5 meses).
- estadio III: elevación de ambos marcadores (supervivencia mediana de 3,5 meses)

Este modelo pronóstico ha sido validado en diferentes cohortes y pasó a denominarse “Mayo AL staging system” (traducido al español, “sistema Mayo de clasificación”). Hoy en día es el más utilizado para determinar el pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL. Más recientemente, con la introducción de la determinación de Troponina T ultrasensible. Con esta nueva determinación, la Clínica Mayo propuso un nuevo sistema que incluye tan sólo la troponina ultrasensible, independientemente del valor del NT-proBNP, la cual permite la detección precoz de

pacientes con afectación cardíaca. Así los tres grupos propuestos son <14 ngr/L, 14-54 ngr/L y ≥ 54 ngr/L con una mediana de supervivencia de 71, 43 y 6 meses respectivamente¹¹⁰. A pesar de estos hallazgos este nuevo sistema aún debe ser validado y actualmente se sigue utilizando el sistema anterior de clasificación de la Clínica Mayo.

En 2012, el mismo grupo de la Clínica Mayo revisó el sistema clásico incluyendo otra variable pronóstica: la diferencia entre cadenas ligeras libres monoclonales y normales, con un valor de corte de 18 mgr/dL. El nuevo sistema utilizaba también el NT-proBNP y la TnT pero con valores de corte diferentes (1800 pg/mL y 0,025 ng/mL, respectivamente). Los autores propusieron 4 niveles (I, II, III y IV) dependiendo de si ninguno, alguno, dos o los tres se encontraban por encima del punto de corte establecido. La mediana de supervivencia de cada subgrupo era de 94, 40, 14 y 6 meses respectivamente. Tras su validación en otras cohortes, este nuevo sistema pasó a denominarse el “sistema actualizado de la Clínica Mayo”.

En 2013, Wechalekar et al. publican un estudio multicéntrico en 345 pacientes con amiloidosis cardíaca AL en estadio III de la Clínica Mayo¹¹². En este estudio, el NT-proBNP >8500 ng/L y la Tensión arterial sistólica <100 mmHg resultaron ser factores pronósticos independientes, con una supervivencia mediana de 3 meses en pacientes con ambos factores y de 5 meses si el NT-proBNP >8500 ng/L por sí solo.

El porcentaje de células plasmáticas clonales en médula ósea parece tener implicación pronóstica, a parte de marcadores séricos. La mediana de infiltración de células plasmáticas en médula ósea es del 7-10%. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta una infiltración extensa ($>30\%$ de células plasmáticas clonales) sin que expresen sintomatología de mieloma múltiple. Esta mayor infiltración está asociada a peor supervivencia independientemente de otras características¹¹³.

Los estudios citogenéticos de las células plasmáticas procedentes del aspirado o biopsia de médula ósea son relevantes. El t (11;14) es frecuente y está asociado a una inadecuada respuesta al tratamiento quimioterápico y por tanto, a un pronóstico más reservado. La amplificación del cromosoma 1q21 también ha sido relacionada con baja tasa de respuestas al tratamiento basado en melfalán y dexametasona¹⁰².

La evaluación del pronóstico del paciente es esencial para la correcta elección de las distintas terapias. Estas consideraciones pronósticas se sintetizan en la Tabla 4.

Tabla 4: Estadios de riesgo en la amiloidosis AL

Estadios	Clasificaciones más utilizadas en la actualidad	Supervivencia	Pacientes
Bajo Riesgo	Mayo I Mayo actualizado I CPM MO <10%	26 - 94 meses	10 - 15%
Riesgo intermedio	Mayo II y Mayo actualizado II-III (NT proBNP <8500pg/L) CPM MO <10%	14- 40 meses	25 - 30%
Riesgo alto	Mayo III y Mayo actualizado III-IV (NT proBNP <8500pg/L) CPM MO >10% sin criterios de MM	9 - 20 meses	25 - 30%
Muy alto riesgo	Mayo III y Mayo actualizado IV (NT proBNP >8500pg/L) CPM MO >10% y criterios de MM	3- 6 meses	10 - 15%

CPM: células plasmáticas monoclonales; MM: mieloma múltiple; MO: médula

Tratamiento y seguimiento

El tratamiento médico del paciente con amiloidosis cardiaca AL incluye medidas de soporte y terapias enfocadas a disminuir la tasa de producción de cadenas ligeras libres.

Tratamiento de soporte: es el destinado a controlar las complicaciones derivadas de la afectación multisistémica de la amiloidosis AL, como son el síndrome nefrótico, el

derrame pleural, los edemas periféricos, el ortostatismo y los síncope entre otros. Los diuréticos reducen el edema aunque a altas dosis pueden empeorar el gasto cardiaco si la cardiopatía restrictiva está en fase avanzada. En ocasiones es necesario la infusión continua de diuréticos y reposición de albúmina. Dentro de los diuréticos, la mejor combinación son los diuréticos de asa junto a baja dosis de espironolactona. Los vasodilatadores, como IECAS, no son tolerados por el ortostatismo. En caso de que el ortostatismo sea severo se puede utilizar el midodrine. Los antagonistas del calcio y los beta bloqueantes están relativamente contraindicados por la hipotensión y empeoramiento de los trastornos de la conducción. En ocasiones, los beta bloqueantes a bajas dosis pueden ser beneficiosos para el control del ritmo si hay fibrilación auricular rápida, puesto que la digoxina está desaconsejada en la amiloidosis cardiaca. En caso de ritmo sinusal se puede utilizar la ivabradina, aunque la experiencia es escasa. En pacientes con historia recurrente de síncope o presíncope de perfil no ortostático se recomienda evaluación electrocardiográfica continuada ante la posible existencia de bloqueo auriculoventricular avanzado, que haga necesaria la implantación de un marcapasos¹¹⁴. Sin embargo, la implantación de un desfibrilador como prevención primaria no ha demostrado su eficacia en series de casos prospectivas, ya que la tasa de arritmias ventriculares es baja y la causa más frecuente de muerte súbita en estos pacientes es la disociación electromecánica y no la taquicardia o fibrilación ventricular¹¹⁵.

La valoración del estado nutricional es esencial en todos los pacientes con amiloidosis AL, ya que suele estar deteriorado por la hipoalbuminemia y la caquexia cardiaca. Además, estos pacientes suelen tener un aumento del riesgo de infecciones por la disminución de las inmunoglobulinas y el empleo de fármacos inmunosupresores que reciben.

La decisión de anticoagulación o de profilaxis antitrombótica debe individualizarse ya que, aunque hay un elevado riesgo de trombosis, por pérdida de proteínas antitrombóticas, manifiestan un aumento del riesgo de sangrado por reducción del factor X.

Otros tratamientos de soporte incluidos son la gabapentina en caso de dolores neuropáticos y el octeótrido si se produce diarrea pertinaz.

Tratamiento quimioterápico: está basado en los regímenes de tratamiento usados en el mieloma múltiple, con algunas adaptaciones y determinadas diferencias en las dosis y el esquema de administración. En la amiloidosis AL relacionada con IgM se suele seguir el esquema terapéutico utilizado en el linfoma linfoplasmático o macroglobulinemia de Waldenstrom, aunque recientemente se está utilizando la bendamustina en casos seleccionados¹¹⁶.

En la tabla 5 se expone un resumen de los resultados de las series más recientemente publicadas sobre pacientes con amiloidosis AL sin y con afectación cardíaca tratados con los diferentes regímenes de terapéuticos utilizados hasta la fecha.

El tratamiento convencional clásico basado en alquilantes y corticoides ha sido utilizado durante décadas. El primer estudio controlado que demostró la eficacia de la combinación de melfalán con prednisona fue publicado en 1997. La combinación de melfalán y dexametasona ha demostrado, en diferentes estudios, una adecuada tasa de RH entre 56 y 67% con una mediana de supervivencia de 3 a 5 años. Sin embargo en pacientes con afectación cardíaca, las tasas de RH han resultado ser menores: 58% de RH en aquellos con ligera afectación cardíaca y del 36% en los que se encuentran en estadios más avanzados, con una mediana de supervivencia de entre 17 meses y 5 meses respectivamente¹¹⁷.

Tabla 5 : Resumen de los tratamientos utilizados hasta la fecha en la amiloidosis AL

Tratamientos	Amiloidosis AL sistémica		Amiloidosis AL Cardíaca	
	RH	supervivencia	RH	supervivencia
Alquilantes (melfalán) + esteroides	56-67%	3-5 años	36-58%	5 - 17 meses
TASPE + esteroides	70%	2 años 81%; 3 años 56%	60-79% *	1 año 87%; 2 años 72% *
Talidomida + esteroides	53%	2 años 41-81%	32%	---
Lenalidomida + DXM	41- 67%	----	---	---
+/- ciclofosfamida	55%	2 años 41%	---	---
+/- melfalán	58%	2 años 81%	58%	1 año 58%
Bortezomib + DXM	45-69%	1 año 76%	72%	1 año 50-81%
+/- ciclofosfamida	81-94%	2 años 97%	42-68%	1 año 57%; 2 años 50%

*DXM: dexametasona; * en casos seleccionados: cTnT <0.06 ng/mL, NT-proBNP <5000 ng/L, edad <60 años, FE>45%*

El TASPE junto con altas dosis de alquilantes, como melfalán, en la amiloidosis AL tiene una morbilidad elevada (10-24%) principalmente en aquellos casos con afectación cardíaca y/o multiorgánica. La selección apropiada de los pacientes, junto a bajas dosis de quimioterapia, han demostrado ser la clave para reducir la mortalidad. La combinación de quimioterapia (como tratamiento de consolidación) y el TASPE en pacientes seleccionados, consigue una tasa de RH de 60 a 79% (40-50% de respuestas

completas) y en pacientes con afectación cardíaca la supervivencia global es del 81% al año y del 72% a los 2 años. Sin embargo, los criterios de selección (cTnT <0.06 ng/mL, NT-proBNP <5000 ng/L, edad <60 años, fracción de eyección del ventrículo izquierdo >45%)¹¹⁸ excluyen a más del 20% de los pacientes con amiloidosis AL y al 60-80% de los pacientes con amiloidosis cardíaca AL (ACAL).

Los inmunomoduladores como la talidomida y la lenalidomida han sido probados en el tratamiento de la amiloidosis AL. La talidomida en combinación con dexametasona y ciclofosfamida ha resultado tener una tasa de RH del 53% (21% de RH completas y 53% parciales) con una respuesta orgánica del 33%¹¹⁹. Sin embargo, en pacientes con afectación cardíaca, la respuesta hematológica es peor (32% de RH parciales y 11% completas)¹²⁰. Estas bajas tasas de RH junto con la elevada toxicidad de la talidomida, no han permitido mejorar la supervivencia de los pacientes con ACAL.

Recientemente se ha introducido la lenalidomida y el pomalidolide como inmunomoduladores en la amiloidosis sistémica AL. En los estudios con lenalidomida se ha demostrado una tasa de RH del 55 al 60% en combinación con dexametasona y ciclofosfamida¹²¹. La incidencia de depresión medular cuando se usa con alquilantes no es desdeñable. Tras los estudios más recientes, la lenalidomida y el pomalidolide se han situado entre los tratamientos de elección en caso de resistencia probada a alquilantes, bortezomib u otros inmunomoduladores^{122,123}. Hasta la fecha son pocos los estudios con lenalidomida que han incluido pacientes con afectación cardíaca, pero con un perfil muy heterogéneo. Dinner et al. publicaron la serie más larga de pacientes con ACAL tratados con lenalidomida (25 pacientes, 9 en estadio III de la clínica Mayo) en los que la RH fue del 58% de los que el 8% cumplieron criterios de respuesta cardíaca. La supervivencia en el primer año fue del 58%¹²⁴.

El bortezomib es un potente inhibidor selectivo de la actividad de la quimiotripsina del proteosoma 26S. El proteosoma es un complejo macromolecular que se encuentra en el interior de las células y es el encargado de realizar la degradación de proteínas no necesarias o dañadas. En las células plasmáticas el proteosoma 26S juega un papel importante en la activación de NF- κ B mediante la degradación de I- κ B. La inhibición del proteosoma estabiliza I- κ B y por tanto permite la inhibición de NF- κ B provocando así la apoptosis de las células plasmáticas¹²⁵.

Actualmente el bortezomib suele administrarse de forma subcutánea, y los efectos secundarios más comunes son la neuropatía y la hipotensión¹²⁵.

Las primeras series retrospectivas que incluyeron bortezomib en pacientes con amiloidosis AL, con y sin dexametasona, mostraron una alta y rápida tasa de RH (72% - 94%; 25 - 44% de RH completa) tras un promedio de tratamiento de 1,7 meses¹²⁶. Posteriormente, los estudios prospectivos en fase 1 y 2 confirmaron estos resultados (rango de RH entre 45% - 69%; RH completas del 24% - 38%) con una supervivencia al año del 76%¹²⁷.

La combinación de bortezomib con dexametasona y alquilantes ha demostrado tener tasas de respuesta hematológica similares a las ya comentadas, sin embargo la adición de ciclofosfamida mejoró las tasas de RH hasta el 94% (71% de RH completas) tras una mediana de 2 meses de tratamiento¹²⁸.

La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha son series de amiloidosis AL en las que se incluyeron pocos pacientes con afectación cardíaca y la severidad de esta afectación difería notablemente entre los distintos estudios y entre las características de los pacientes de una misma cohorte.

Los tres estudios que han evaluado el uso de bortezomib, y que incluyeron mayor número de pacientes con afectación cardíaca son los de Kastritis et al.¹²⁹, Jaccard et

al.¹³⁰ y Pallini et al¹³¹. En el primero se incluyeron 69 pacientes en estadio II y III tratados con bortezomib y dexametasona; la tasa global de RH fue de 72% con un porcentaje de respuesta cardiológica de 29% y una supervivencia al año del 81% en los pacientes en estadio II y del 50% en los de estadio III.

Los resultados aportados por el grupo de Jaccard et al. fueron similares a pesar de que la totalidad de los pacientes (n= 60 pacientes) se encontraba en estadio III, y el régimen de tratamiento comprendió bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. La tasa global de RH fue de 68% y la de respuesta cardiológica del 32%. La supervivencia a 1 año fue de 57%¹³⁰.

Por su parte Palladini et al. incluyeron 230 pacientes, de los que 200 pacientes tenían afectación cardíaca; de estos, 118 pacientes se encontraban en estadio II y IIIa (NT-proBNP<8500) y 43 pacientes en estadio IIIb (NT-proBNP >8500). La tasa de respuestas tras el tratamiento con el régimen ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona fue de 69% en estadio II y IIIa (RH completa: 20%; muy buena respuesta parcial: 26%; 20% de RH parciales) y de 42% en los de estadio IIIb (RH completa: 14%, muy buena respuesta parcial: 9% y 19% de RH parciales). La supervivencia a tres años de los respondedores al tratamiento en el primer grupo (estadio II y IIIa) fue de 84% a diferencia de la correspondiente a los no respondedores en los que la mediana de supervivencia fue de 10 meses. En los pacientes en el segundo grupo (estadio IIIb) la mediana de supervivencia en los respondedores fue de 26 meses y de 6 meses en los no respondedores¹³¹.

Estos datos son prometedores, sin embargo la falta de grupo control no permite sacar firmes conclusiones sobre el papel del bortezomib en los pacientes con ACAL avanzada.

Evaluación de la efectividad del tratamiento:

En la actualidad diferentes regímenes de tratamiento enfocados a disminuir la producción de cadenas ligeras. Independientemente de la terapia elegida, la evaluación de la eficacia de esta se realiza teniendo en cuenta el descenso de cadenas ligeras libres en suero y los criterios de respuesta orgánica. La respuesta hematológica (RH) se establece según la diferencia entre las cadenas ligeras monoclonales y las normales. Si la reducción conseguida es del 50% se considera respuesta parcial; muy buena respuesta parcial si la diferencia es inferior a 40 mgr/L y respuesta completa si la ratio de cadenas ligeras es normal⁹⁹.

La respuesta orgánica se evalúa según los criterios de 2005 y los actualizados de 2011⁹⁹. Para la respuesta cardiológica se exige un reducción de, al menos, el 30% del valor de NT-proBNP (siempre que el valor basal sea >650 ng/L) o mejoría de al menos dos grados en la clasificación de insuficiencia cardiaca NYHA, cuando los pacientes basalmente están en clase funcional NYHA III y IV). Los parámetros de descenso de ≥ 2 mm en el grosor del septo interventricular y/o mejoría de $\geq 20\%$ de función ventricular izquierda son criterios incluidos en las recomendaciones de 2005, aunque actualmente es controvertido su aceptación como criterio de respuesta orgánica cardiaca¹³². (Ver Tabla 3)

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento, se recomienda cuantificación de cadenas ligeras y comprobación de criterios de respuesta orgánica tras dos ciclos de tratamiento quimioterápico o tras 3 meses del trasplante autólogo de médula ósea (TASPE). En caso de no objetivarse buena respuesta hematológica se recomienda aumento de la dosis o cambio a otro régimen de tratamiento¹³³.

Nuevas terapias en la amiloidosis AL

El ixazomib es un inhibidor del proteosoma de segunda generación. Actúa mediante la unión e inhibición de la unidad $\beta 5$ del proteosoma 20S. En Noviembre de 2015 su uso en combinación con la lenalidomida fue aprobado por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple refractarios a otros tratamientos previos. El estudio en fase I y II en pacientes con recurrencia y refractarios a otras terapia ha mostrado resultados prometedores. Actualmente está en marcha un estudio aleatorizado en fase III (NCT01659658).

Otros tratamientos en fase de evaluación para el mieloma múltiple como son: el inhibidor del proteosoma carfilzomib, el anticuerpo anti células plasmáticas daratumumab y el anticuerpo monoclonal elotuzumab dirigido a la molécula Fc γ de la cadena de activación linfocítica, pueden ser en un futuro incorporados al tratamiento de la amiloidosis AL¹⁰³.

Trasplante cardíaco en la amiloidosis AL

La indicación de trasplante cardíaco (TxC) en pacientes con ACAL es controvertida al ser una enfermedad sistémica¹³⁴. Se debe realizar una evaluación exhaustiva previa a la inclusión en lista de espera. Esta valoración tiene como finalidad descartar afectación amiloidótica grave de otros órganos que pudieran considerarse una contraindicación para el TxC. La Clínica de Stanford publicó en 2012 unas recomendaciones a cerca de la evaluación pre trasplante que fueron bien acogidas por todos los grupos de trasplante¹³⁵.

En las series históricas de TxC en ACAL los resultados son peores en comparación con el trasplante en otras cardiopatías; las series más recientes arrojan mejores cifras de supervivencia.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN EN BASE A LOS CONOCIMIENTOS ACTUALES:

De lo expuesto en la introducción, se resumen a continuación algunos puntos relevantes del conocimiento actual de la amiloidosis cardiaca AL.

1- La amiloidosis AL es la más frecuente. Clásicamente se ha considerado una entidad con escasa incidencia, aunque actualmente se sabe que su prevalencia está infraestimada. La afectación cardiaca en la amiloidosis AL ocurre en el 60% de los casos. En España, las series publicadas son escasas e incluyen pocos pacientes con afectación cardiaca avanzada.

2- La afectación cardiaca condiciona el pronóstico de la enfermedad, y la supervivencia mediana sin tratamiento es de alrededor de 6 meses.

3- El diagnóstico precoz es crucial para establecer el pronóstico y el tratamiento adecuado. Para el diagnóstico de certeza se precisa la demostración histológica del depósito de amiloide. Al ser una enfermedad multisistémica, el depósito habitualmente se busca en tejidos no afectados clínicamente, pero de fácil acceso, como grasa subcutánea abdominal y las glándulas salivares entre otros. Sin embargo, la rentabilidad diagnóstica de las biopsias de los distintos órganos y tejidos en la amiloidosis cardiaca AL avanzada es desconocida. La necesidad de múltiples biopsias de órganos no clínicamente afectados puede retrasar el diagnóstico. Además, los falsos negativos pueden desorientar al clínico sobre el diagnóstico de presunción de amiloidosis cardiaca. Esto puede tener implicaciones graves en el pronóstico del paciente.

4- A pesar de distintos tratamientos utilizados hasta la fecha (melfalán, dexametasona, lenalidomida, entre otros) en combinación con el trasplante de médula ósea y el trasplante cardiaco en pacientes seleccionados, la supervivencia de los

pacientes continúa siendo baja.

5- El bortezomib es un inhibidor reversible del proteosoma que ha mostrado beneficios notables en la amiloidosis AL sistémica. Recientemente se ha publicado un estudio en pacientes con amiloidosis cardíaca con resultados prometedores. Sin embargo, la ausencia de un grupo control con otros regímenes de tratamiento no permite extraer conclusiones firmes sobre el papel del bortezomib en la amiloidosis cardíaca AL. A día de hoy, la eficacia del bortezomib frente a otros tratamientos en la amiloidosis cardíaca AL no está establecida.

HIPÓTESIS:

1- Las biopsias de tejidos u órganos no clínicamente afectados tienen una baja sensibilidad por lo que su realización pueden retrasar el diagnóstico. La biopsia endomiocárdica o de órganos clínicamente afectados tiene una sensibilidad elevada, debiendo ser la primera opción a elegir en la estrategia diagnóstica.

2- El tratamiento con bortezomib puede mejorar las tasas de respuestas hematológicas y cardíacas, implicando un aumento de la supervivencia libre de trasplante cardíaco en comparación con otros regímenes de tratamiento utilizados en la actualidad.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

a) Conocer las características de los pacientes con amiloidosis cardiaca AL avanzada diagnosticados en un hospital de referencia para miocardiopatías y trasplante cardiaco en España. Identificar los factores pronósticos de los pacientes con amiloidosis cardiaca AL avanzada que están ya presentes en el momento del diagnóstico.

b) Analizar la rentabilidad diagnóstica de las biopsias realizadas en diversos órganos y tejidos para la confirmación histológica de amiloidosis AL. Determinar si existió una asociación entre el número de biopsias requeridas hasta la confirmación histológica y el retraso en el diagnóstico de la enfermedad.

c) Evaluar la eficacia de un régimen de tratamiento basado en el bortezomib comparándolo con un grupo control tratado con otros regímenes de tratamiento utilizados en la actualidad. Evaluar la respuesta hematológica, cardiológica y la supervivencia en ambas cohortes.

MÉTODOS

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, centro en el que he completado un periodo de 2 años de especialización en insuficiencia cardiaca avanzada, miocardiopatías y trasplante cardiaco.

Desde 1984 el Hospital Universitario Puerta de Hierro ha desarrollado un programa muy activo para la atención de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada e hipertensión pulmonar. De hecho, ocupa el primer lugar entre los hospitales españoles en los registros de implante de asistencias ventriculares y trasplante cardiaco.

Así mismo, es considerado centro de referencia para estudio y tratamiento de miocardiopatías, entre las que se encuentra la amiloidosis cardiaca. Desde el Julio de 2005 hasta Junio de 2015 se han estudiado y tratado 40 pacientes con ACAL, serie que es la más numerosa hasta la fecha en España.

Diseño: Análisis retrospectivo que incluye a 40 pacientes diagnosticados amiloidosis cardiaca AL y tratados en nuestro hospital desde Julio de 2005 hasta Junio de 2015. Los enfermos se estudiaron y trataron según los protocolos asistenciales de los Servicios de Hematología y Cardiología. Los pacientes dieron su consentimiento informado para que sus datos, de forma anónima, pudieran ser registrados y analizados para fines de investigación. La recogida de datos y la elaboración de este artículo fueron aprobadas por el Comité Ético del Hospital y cumple con las especificaciones de la declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión:

Todos los pacientes incluidos fueron diagnosticados de ACAL. El diagnóstico de la amiloidosis AL y de la afectación orgánica estaba basado en los criterios del consenso hematológico de 2005, actualizados en 2011 (Tabla 3). Para el diagnóstico de ACAL se exigió el criterio hematológico de amiloidosis AL, confirmación histológica de amiloide y, si el paciente no tenía demostración histológica endomiocárdica de amiloide, debía cumplir los siguientes criterios de afectación cardíaca:

- Hipertrofia ventricular izquierda con grosor de septo interventricular >12mm
- NT-proBNP > 332 ng/L.

Para definir ACAL avanzada, además de cumplir los criterios mencionados de ACAL los pacientes debían estar en estadio III de la clasificación de Mayo: elevación de NT-proBNP (>332 ng/L) y troponinas (TnT 0,035 µg/L o TNI 0,1 µg/L).

Al diagnóstico e inicio de tratamiento se recopilaron datos demográficos, estatus funcional mediante clasificación de NYHA (New York Heart Association) y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), sintomatología de inicio y tiempo desde inicio de síntomas hasta el diagnóstico definitivo. El estudio de cada paciente incluyó exploración clínica, estudios de laboratorio y pruebas complementarias específicas (ver Anexo).

Estudios de laboratorio: comprendió hemograma completo, bioquímica con datos analíticos básicos de función renal (urea y creatinina), ionograma (potasio, sodio, calcio), perfil hepático (transaminasas y fosfatasa alcalina), marcadores séricos de afectación cardíaca (troponina y NT-proBNP) y análisis de orina de 24h. Análisis de proteínas en sangre y orina se realizó mediante proteinograma, inmunofijación y

electroforesis. Para la medición de cadenas ligeras libres y ratio kappa: lambda se utilizó la técnica de Freelite® disponible en el hospital.

Para la estratificación del riesgo se realizó aspirado y biopsia de médula ósea en 37 pacientes (93%). El recuento de células plasmáticas se realizó con la inmunohistoquímica de la biopsia tras tinción con anti-CD138, anti-CD56 y anti-kappa and anti-lambda).

Evaluación cardiológica: en el momento del diagnóstico incluyó:

- Electrocardiograma de 12 derivaciones con medición de voltaje y valoración de R en precordiales.

- Ecocardiograma transtorácico: los ecocardiogramas fueron realizados y analizados por cardiólogos expertos en imagen, ajenos a la investigación, en el laboratorio de imagen de nuestro hospital. Se utilizó un ecocardiógrafo Philips iE33W. El estudio comprendió un estudio basal en el momento del diagnóstico y en las revisiones sucesivas. Se recogieron las siguientes medidas: fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante regla de Simpson, diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, grosor septal y posterior basal en telediástole. Área y volumen de aurícula izquierda. Función ventricular derecha longitudinal mediante el movimiento sistólico de la válvula tricúspide. Análisis de la función diastólica mediante doppler espectral del flujo transmitral con medición de onda E y onda A, ratio E/A y tiempo de desaceleración de la onda E. En doppler tisular del segmento basal septal y lateral se midió la onda sistólica y onda E' calculándose el ratio E/E'. En caso de presencia de derrame pericárdico, se anotó el grosor máximo de separación de hojas pericárdicas en telediástole. (Ver Anexo)

- Resonancia magnética cardíaca: las exploraciones fueron efectuadas y analizadas por el personal del laboratorio de imagen cardíaca y radiología de nuestro hospital, ajeno a la investigación. Se utilizó un escáner de 1,5 T (Philips Achieva W CV; Best, Países Bajos) equipado con un sistema de gradientes PowerTrak 6000 (23 mT/m, tiempo de aumento 219 ms; Philips AchievaW). Para la sincronización cardíaca se emplearon cuatro electrodos en la región anterior del hemitórax izquierdo. Se obtuvo la geometría cardíaca estándar (tres de eje corto: basal, medio y apical, y tres de eje largo: de cuatro, de dos y de tres cámaras) basal y tras un protocolo básico de infusión de gadolinio. Se midió la intensidad de la señal en T1 antes y después de alcanzar el estado de equilibrio del contraste.

- Gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc -DPD: el servicio de Medicina Nuclear del hospital realizó y analizó esta prueba. La preparación del ^{99m}Tc -DPD y su control de calidad se llevaron a cabo según las instrucciones descritas del fabricante (Teceos W, CIS Bio International; Gif-sur-Yvette, France). La pureza radioquímica de la preparación fue del 98,1% (97 - 99,1%).

A todos los pacientes se les administró 740 MBq de ^{99m}Tc -DPD por vía intravenosa; a las 3 h se obtuvieron imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior, posterior y selectivas del área cardíaca en proyecciones anterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda. En cada una de las exploraciones se valoró, por un lado, la existencia y la intensidad del depósito en el miocardio y, por otro, su distribución. Además, evaluó la relación de la distribución del radiotrazador entre las estructuras óseas y las partes blandas como índice de su adecuado aclaramiento y de la calidad de la imagen.

La intensidad del depósito se graduó según una escala visual de puntuación de 0 a 3, en la que la ausencia de captación se puntuó como 0; la captación menor que la del

hueso (referido como la costilla adyacente) como 1; similar a hueso 2 y mayor captación que el hueso 3. La distribución del depósito en el miocardio se valoró como depósito difuso ventricular o depósito difuso biventricular.

Biopsias:

El clínico responsable de cada paciente solicitó la realización de las biopsias, bien en nuestro hospital o en otros servicios de distintos hospitales. Las muestras se procesaron en el servicio de anatomía patológica de cada hospital, o en el nuestro si la biopsia se realizó indicada por nuestro propio servicio. Las muestras se tiñeron con hematoxilina y eosina y la presencia de amiloide se confirmó mediante la tinción de rojo Congo y tioflavina T. Para la confirmación del subtipo de amiloide, se efectuaron las técnicas inmunohistoquímicas comercialmente disponibles en cada hospital empleando antisueros específicos contra cadenas ligeras de inmunoglobulinas, transtirretina, amiloide A y componente P. En los casos diagnosticados mediante biopsia cardíaca se revisaron todas las muestras histológicas previamente informadas como negativas para ulterior búsqueda de amiloide.

Tratamiento realizado y valoración de la respuesta:

La indicación, elección y duración del tratamiento quimioterápico se llevó a cabo en base a los criterios terapéuticos de la unidad de hematología de nuestro hospital. Los pacientes fueron tratados siguiendo los esquemas clásicos, utilizando alquilantes (melfalán o ciclofosfomida) y esteroides (dexametasona o prednisona), con y sin bortezomib. Los regímenes de tratamiento que incluían el bortezomib fueron: dexametasona - bortezomib, bortezomib - dexametasona - melfalán y bortezomib - dexametasona - ciclofosfomida. La dosis de bortezomib fue de 1,3 mg/m² que se

administraba 1 vez por semana, cada 2 o cada 3 semanas e incluso a las cuatro semanas dependiendo de la tolerancia de cada paciente. Antes de cada dosis se realizó un hemograma y bioquímica que incluía NT-proBNP y medición de cadenas ligeras.

Las revisiones en cardiología, que incluyeron ecocardiograma, se realizaron cada 3 meses.

La indicación de TASPE y de TxC la establecieron los clínicos responsables de cada paciente, según los protocolos vigentes en el hospital.

La respuesta hematológica se evaluó de acuerdo con las recientes guías publicadas^{96, 99}. Se definió como respuesta parcial hematológica el descenso del 50% de la cadena ligera involucrada. Se consideró muy buena respuesta parcial una diferencia entre cadenas ligeras afectada y no afectada la disminución de <40 mg/L. La respuesta completa se consideró cuando las cadenas ligeras se normalizaron (inmunofijación negativa en suero y orina).

Para analizar la respuesta cardíaca se tuvo en cuenta la clase funcional, datos analíticos (troponina, NT-proBNP) y parámetros ecocardiográficos recogidos en el momento del diagnóstico y cada 3 meses tras el inicio de tratamiento. En base a los criterios del consenso internacional de 2005⁹⁶ y a la reciente actualización de los mismos en 2011⁹⁹, se definió para el propósito de este estudio, como respuesta cardíaca la demostración de un descenso del grosor medio del tabique interventricular de al menos 2 mm, la mejoría de la fracción de eyección en 10% como mínimo y el descenso en el 30% de la cifra de NT-proBNP basal.

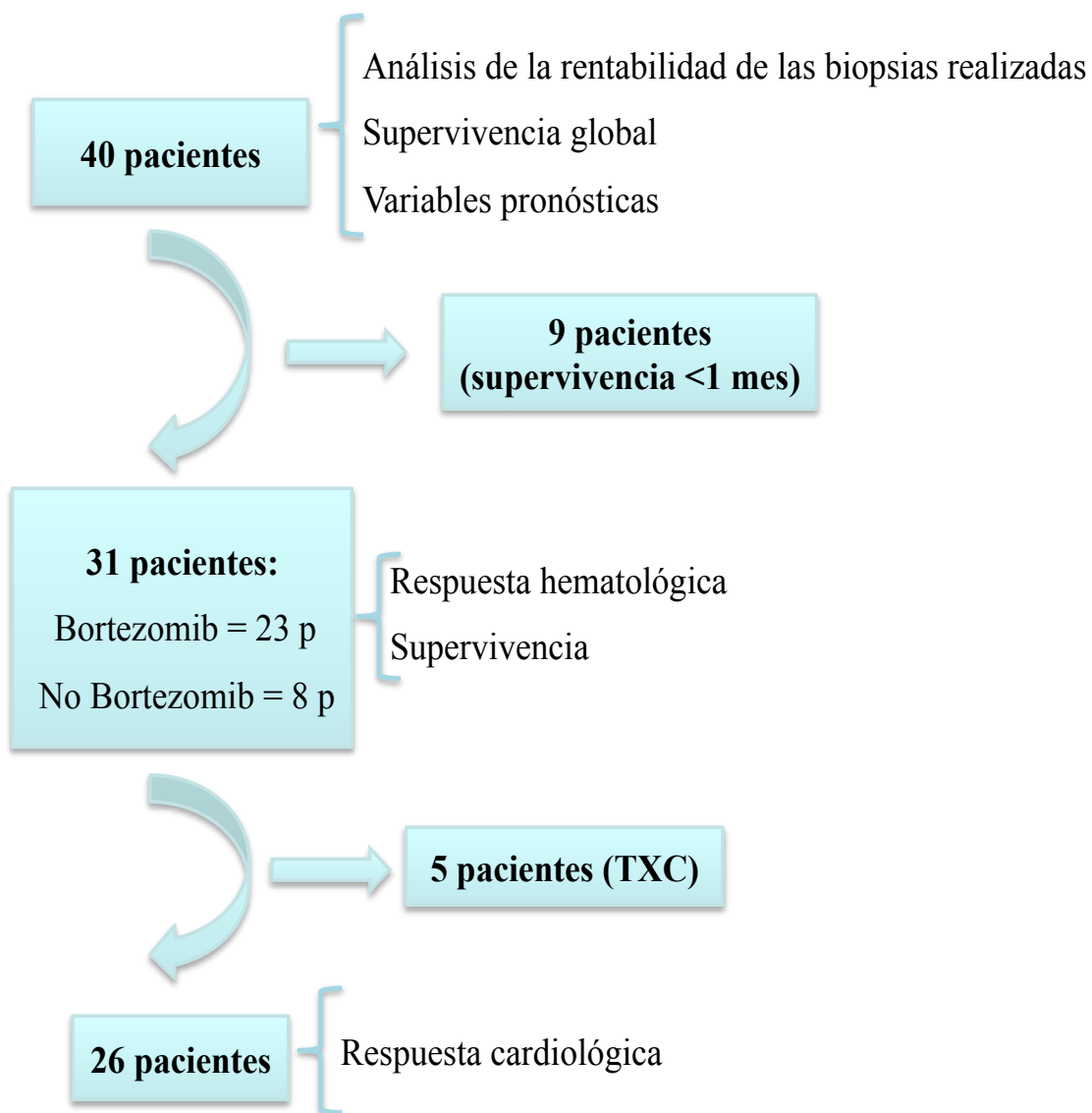
La supervivencia cardíaca fue calculada desde el momento del diagnóstico hasta la última fecha de seguimiento, TxC o fallecimiento.

En la totalidad de la muestra se efectuó un análisis descriptivo inicial. La supervivencia global de la serie y el impacto pronóstico de las características basales de

los pacientes se evaluaron en la cohorte total. Así mismo, se analizó en todos los pacientes la rentabilidad diagnóstica de las biopsias realizadas en distintas localizaciones (órganos clínicamente afectados o no afectados) para la confirmación de amiloide. Se evaluó la asociación entre el número de biopsias requeridas para el diagnóstico y el tiempo transcurrido entre la sospecha clínica y la confirmación histológica.

Para el análisis de la respuesta al tratamiento (RH y supervivencia hasta evento combinado de muerte o TxC) se excluyeron aquellos pacientes fallecidos en el primer mes ya que no habían recibido algún ciclo de tratamiento médico. Posteriormente la serie se dividió en dos cohortes: en un brazo se incluyeron aquellos que recibieron bortezomib y en el otro brazo los tratados con régimen sin bortezomib. Por razones obvias, la respuesta cardiológica sólo pudo evaluarse en los pacientes que no habían sido sometidos a TxC.

Figura 12: Diagrama sobre la metodología.



p: pacientes; TxC: trasplante cardiaco

Análisis estadístico:

Los datos categóricos se expresaron como porcentajes y se compararon utilizando el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. En las variables con distribución normal se utilizó la media y desviación estándar, mientras que la mediana y el rango fueron calculados para las variables no normales. Para el análisis comparativo de estas variables se realizó el test de Student y el test no paramétrico de Mann-Whitney. La supervivencia fue calculada por el método de Kaplan-Meier. Para el estudio de variables pronósticas implicadas en la supervivencia, se efectuó un análisis univariante de Mantel-Cox con el fin de explorar la asociación entre las variables clínicas basales y la ocurrencia del evento compuesto por muerte o TxC. Las variables identificadas como posibles factores de riesgo se introdujeron en el análisis multivariante (tras descartar la colinealidad de las variables continuas y la interacción de las variables cualitativas), para identificar los factores de riesgo independientes en el modelo de probabilidades proporcionales de Cox. Se comprobó la proporcionalidad de riesgos mediante las curvas log (-log p) y mediante la curva de residuos parciales de Schoenfeld. El modelo de regresión de Cox fue en forma de pasos hacia atrás hasta que se obtuvo el ajuste más parsimonioso y ajustado de los riesgos relativos y de los intervalos de confianza del 95%. Para cada variable se estimó el riesgo relativo con su intervalo de confianza del 95%. El ajuste de los diferentes modelos se evaluó mediante las pruebas de coeficiente de riesgo. Las hipótesis fueron bidireccionales a menos que se indique lo contrario.

Para comparar supervivencias entre las dos cohortes de tratamiento se empleó el test de Log-Rank.

El nivel de significación estadística (riesgo alfa) asumido durante todo el estudio fue del 5%.

La asociación entre el número de biopsias realizadas y el tiempo de demora desde la sospecha clínica hasta la confirmación histológica, se analizó mediante la prueba de tendencia de Jonckheere-Terpstra, con el coeficiente de correlación ordinal tau b de Kendall.

El análisis estadístico de esta investigación ha sido realizado con el programa STATA, versión 3.

Resultados:

Pacientes, supervivencia y factores pronósticos

En este estudio se incluyeron 40 pacientes diagnosticados de ACAL atendidos en nuestra unidad entre Julio de 2005 y Junio 2015. Las principales características clínicas basales se encuentran en la tabla 6. Dieciocho pacientes (43%) fueron mujeres; la edad media de presentación de la enfermedad fue de 62 años, destacando que la mediana de duración de síntomas hasta el diagnóstico fue de 6 meses.

Todos los pacientes se encontraban en el estadio III de la clasificación clásica de la Clínica Mayo (NT-proBNP >332 y Troponinas)¹⁰⁹. Catorce pacientes (35%) presentaban valores de NT-proBNP por encima de 8500 ng/ml, catalogado como estadio IIIb por Palladini et al.¹³¹, y 24 pacientes (67%) tenían al menos un 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea. Todos estos datos indicaban que los pacientes incluidos presentaban amiloidosis AL con afectación cardíaca severa de alto o muy alto riesgo.

En cuanto a las pruebas complementarias, a 34 pacientes (85%) se les realizó la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD siendo negativa en todos los casos. La resonancia cardíaca efectuada a 32 pacientes (78%) objetivó realce subendocárdico difuso característico de la amiloidosis en todos ellos.

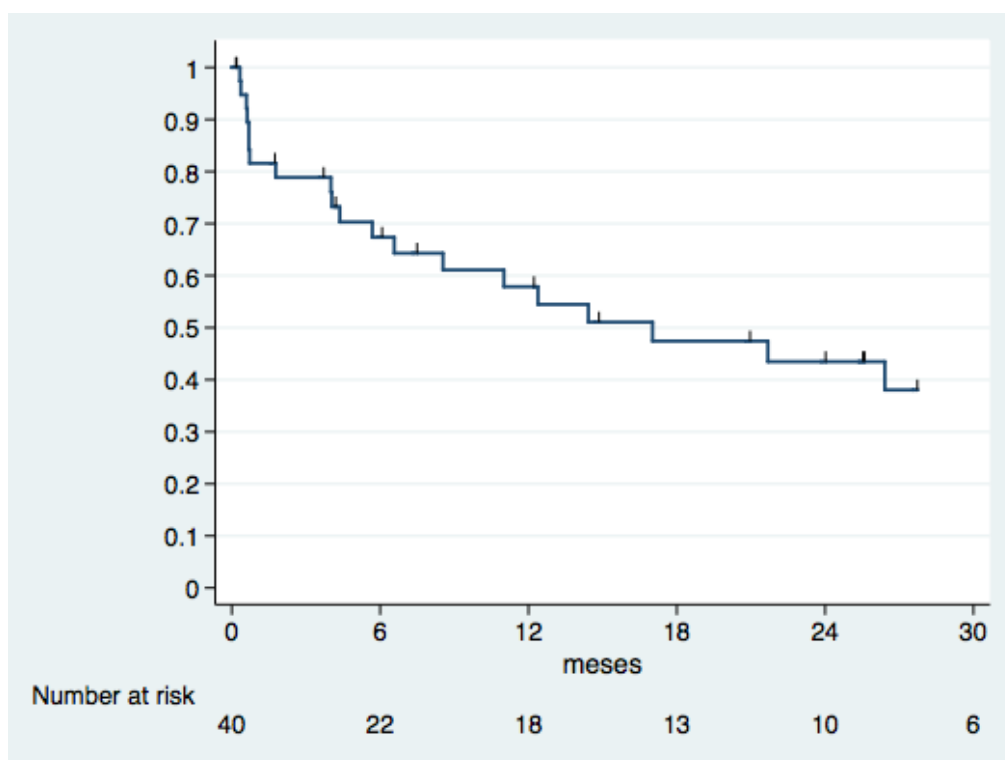
Tabla 6: Características basales de los pacientes

VARIABLES	mediana (rango) / N (%)
Edad	61,5 (41-87)
Duración de síntomas antes del diagnóstico (meses)	6 (1-21)
≥10% células plasmáticas	24 (67)
CLL afectada (mgr/L)	395 (58 - 2292)
NT-proBNP (ng/L)	5930 (889 - 82711)
NT-proBNP >8500 ng/L	14 (35)
TnI ng/mL	0,15 (0,1 – 0,6)
Creatinina (mg/dL)	1 (0,5 – 1,4)
NYHA ≥ III	27 (70)
ECOG ≥ 3	22 (55)
≥ 2 órganos afectados	27 (68)
Afectación renal	10 (25)
Afectación hepática	9 (23)
Afectación gastrointestinal	7 (18)
Neuropatía	7 (18)
Voltajes <5mm	28 (70)
Onda Q V1-V3	29 (73)
FEVI (%)	52 (25 - 60)
FEVI ≤ 45%	14 (35)
SIV (mm)	18 (12 - 26)
Onda S' cm/seg	5 (3 - 9)
TDE (ms)	150 (100 - 310)
TDE <130 ms	15 (38)
E/e'	20 (8 - 48)
AI (ml) (27 p)	65 (27 - 86)
TAPSE ≤ 15 mm	14 (35)
Derrame pericárdico	19 (48)

AI: aurícula izquierda; CLL: cadenas ligeras libres; ECOG: clasificación de la Eastern Cooperation Oncology Group; ; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clasificación de insuficiencia cardiaca de la New York Heart Association; SIV: septo interventricular; TAPSE: movimiento sistólico anterior del anillo tricúspide; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TNI: troponina I

La mediana de seguimiento fue de 8,5 meses en toda la serie y de 20,8 meses (0,2 - 75 meses) en los pacientes que sobrevivieron. A fecha de la realización de este análisis (Junio 2015), 17 pacientes fallecieron y 5 habían sido sometidos a TxC. La supervivencia estimada a 1 año fue del 58%. Las causas del éxitus fueron: 13 por insuficiencia cardíaca avanzada, una muerte súbita, una leucemia de células plasmáticas, una sepsis y un infarto cerebral hemorrágico. La supervivencia global se representa en la figura 13.

Figura 13: Supervivencia global de la serie



En esta figura se representa mediante curva de Kaplan Meier la supervivencia global de la serie. En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte o trasplante cardíaco.

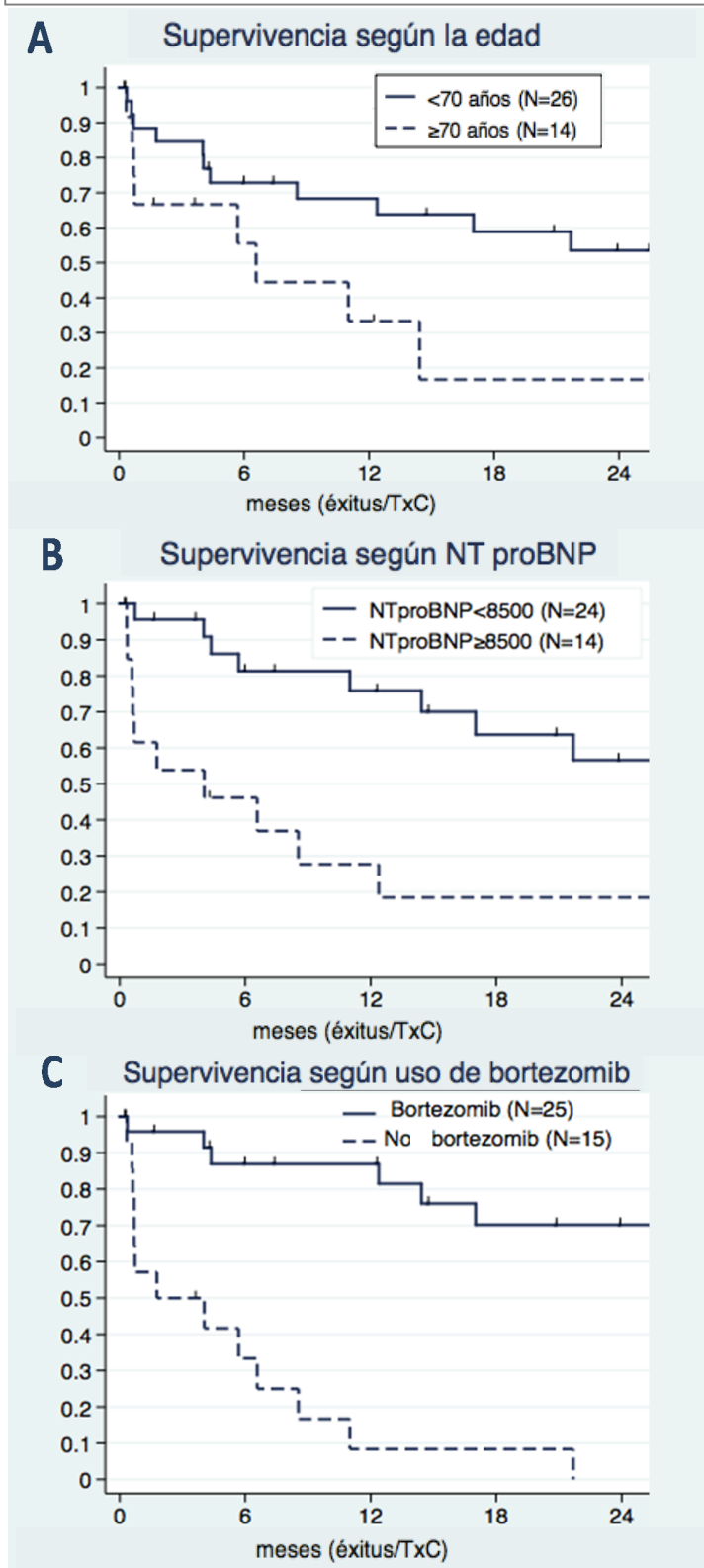
Las variables con impacto significativo en la aparición del evento muerte o TxC procedentes del análisis multivariante fueron: edad ≥ 70 años ($p=0,036$), NT-proBNP ≥ 8500 ng/L ($p=0,017$) y el tratamiento con bortezomib ($p=0,009$) (Tabla 7).

Tabla 7: Análisis univariante y multivariante							
	N(%)	Análisis univariante			Análisis multivariante		
Variables		RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
Edad ≥ 70 años	13 (33)	2,59	1,02 – 6,61	0,04	4,22	1,10 – 16,18	0,04
NYHA \geq III	28 (70)	2,16	0,79 – 5,92	0,14			
ECOG ≥ 3	22 (55)	2,73	1,07 – 6,99	0,04	3,02	0,91 - 10	0,07
$\geq 10\%$ células plasmáticas	24 (60)	2,08	0,77 – 5,59	0,15			
≥ 2 órganos afectados	27 (68)	0,86	0,35 – 2,14	0,75			
NT-proBNP ≥ 8500 ng/L	14 (35)	3,85	1,57 – 9,42	0,003	3,24	1,23 – 8,5	0,02
FEVI $\leq 45\%$	14 (35)	0,93	0,4 – 2,2	0,88			
TAPSE < 16 mm	17 (43)	2,36	0,88 – 6,31	0,09			

ECOG: clasificación de la Eastern Cooperation Oncology Group; ; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clasificación de insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association; SIV: septo interventricular; TAPSE: movimiento sistólico anterior del anillo tricúspide; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TNI: troponina I

En la figura 14 se exponen las curvas de supervivencia según las variables independientes.

Figura 14



En esta figura se representa mediante curvas de Kaplan Meier las supervivencia según los factores predictores independientes. En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte o trasplante cardiaco.

En la tabla 8 se resumen los datos de supervivencia (mediana de supervivencia y las supervivencias a 1 mes, 6 meses, 1 año y 2 años) de los pacientes según los diferentes factores de riesgo independientes.

Tabla 8

		Mediana de supervivencia	1 mes	6 meses	1 año	2 años
Edad (años)	<70	26 meses	88%	72%	68%	53%
	>70	7 meses	72%	55%	33%	17%
Nt proBNP (ng/L)	<8500	26 meses	97%	81%	76%	57%
	>8500	4 meses	62%	46%	27%	18%
Bortezomib	si	32 meses	95%	87%	87%	70%
	no	4 meses	57%	33%	8%	0

Pacientes con supervivencia inferior al 1 mes:

Nueve pacientes tuvieron una supervivencia inferior al mes. Tenían una media de edad de 72 años, una mediana del valor de NT-proBNP de 22196 ng/L y una troponina I mediana de 0,18 ng/mL.

En el 85% de ellos, el porcentaje de células plasmáticas monoclonales en médula ósea fue superior al 10%. Los nueve pacientes tenían una clase funcional NYHA \geq III y 7 de ellos (78%) una valoración funcional ECOG \geq 3.

Los parámetros ecocardiográficos de este subgrupo de pacientes fueron: media de grosor miocárdico de 19 mm, función ventricular izquierda de 53% y función ventricular derecha medida con movimiento del anillo tricuspídeo de 15 mm.

Rentabilidad diagnóstica de las biopsias

Tras la recogida de los datos de las biopsias realizadas en cada paciente, se analizó la rentabilidad diagnóstica de las mismas para la identificación del depósito de amiloide (Tabla 9). Cabe destacar que no hubo ninguna complicación relacionada con el procedimiento en la toma de las muestras. Se consideró como tejidos no clínicamente afectados a aquellos fácilmente accesibles, que no mostraban signos clínicos de depósito de amiloide. Entre estos la grasa subcutánea fue la más frecuentemente biopsiada. En los casos de toma de muestra de glándulas salivales, al igual que en el único caso de biopsia labial, no había aumento de tamaño ni otros signos de afectación. En un paciente se realizó biopsia de submucosa gástrica ya que el paciente fue sometido a endoscopia digestiva alta por otro motivo.

Se denominó tejido u órgano clínicamente afectado siempre que mostrara criterios de afectación orgánica especificados en las guías de 2005, actualizadas de 2012, (ver Tabla 3) o bien presentara signos inequívocos de afectación amiloidótica, como en el caso de la biopsia de lengua que mostraba aumento de tamaño con impronta dentaria, o del ganglio linfático, que presentaba aumento hasta el doble de las dimensiones normales. En el único caso de la biopsia pulmonar, las imágenes de tomografía axial computarizada eran sugestivas de afectación del parénquima por amiloide y las biopsias de colon fueron indicadas por pseudoclusión intestinal en un caso y cuadro diarreico en el otro caso.

La sensibilidad de las biopsias en tejidos no clínicamente afectados fue del 23%, mientras que la sensibilidad de las biopsias de los órganos y tejidos clínicamente afectados fue del 97%, $p < 0,0001$. La biopsia endomiocárdica mostró una sensibilidad del 96% y la sensibilidad de las biopsias de otros órganos clínicamente afectados fue del 100%. Cabe destacar que la biopsia de médula ósea, realizada para fines de

estratificación pronóstica, mostró una sensibilidad del 49% para la detección de amiloide.

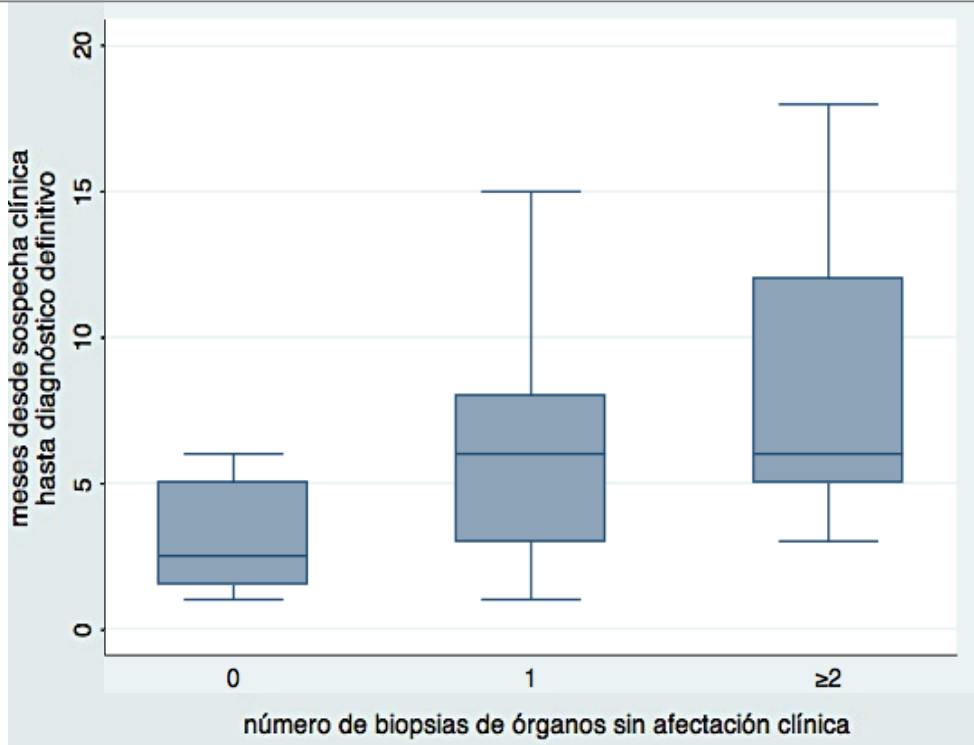
Tabla 9: Rentabilidad diagnóstica de las biopsias realizadas

Biopsias	Total	Negativas	Positivas	Sensibilidad	IC 95%
Tejidos no afectados clínicamente	47	36	11	23%	10,2 – 36,6
Grasa subcutanea	25	19	6	24%	9,4 – 45,1
Glándula salival	11	7	4	36%	10,9 – 69,2
Submucosa (gástrica, rectal, labio)	11	10	1	9%	0,2 – 41,3
Órganos afectados clínicamente	39	1	38	97%	86,5 – 99,9
Biopsia endomiocárdica	27	1	26	96%	81,0 – 99,9
Otros	12	0	12	100%	73,5 - 100
Riñón	4	0	4		
Pulmón	2	0	2		
Hígado	2	0	2		
Colon	2	0	2		
Lengua	1	0	1		
Nódulo linfático	1	0	1		
Médula ósea	37	19	18	48%	31,1-66,1

Tabla en la que se detallan las biopsias realizadas. En función de los falsos negativos y verdaderos positivos se especifica la sensibilidad de la cada muestra para la identificación de amiloide. Se han estimado los intervalos de confianza (IC 95%) de las sensibilidades de las biopsias de cada órgano y/o tejido.

La mediana de tiempo desde la sospecha clínica hasta la confirmación histológica fue de 6 meses (rango de 3 a 9 meses). Catorce pacientes (35%) fueron diagnosticados con una sola biopsia, mientras que 10 (25%) precisaron 2 biopsias, 13 pacientes (33%) necesitaron 3 biopsias y a 3 pacientes (8%) se les realizaron más de 4 biopsias para la confirmación diagnóstica de amiloide. La necesidad de más de 1 biopsia se relacionó, de forma significativa, con el retraso en el diagnóstico definitivo (4,1 meses de promedio). La media de tiempo desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico definitivo e inicio del tratamiento médico fue de 3,6 meses en aquellos que sólo precisaron una biopsia, mientras que en los que precisaron más de una biopsia el tiempo empleado fue de 7,7 meses ($p=0,007$). Además se comprobó que existía una tendencia creciente significativa entre el número de biopsias realizadas y la media de tiempo desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico de confirmación histológico, con un coeficiente de correlación ordinal τ_B de Kendall de 0,38; $p=0,005$. (Figura 15).

Figura 15: Relación entre el número de biopsias realizadas y la demora en el diagnóstico de confirmación



En esta figura se representa la relación entre el número de biopsias (eje de abscisas) y los meses de demora en el diagnóstico de confirmación histológico (eje de ordenadas). Se comprobó de existía una tendencia creciente significativa entre el número de biopsias realizadas y la media de tiempo desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico de confirmación histológico con un coeficiente de correlación ordinal τ_B de Kendall de 0,38; $p=0,005$.

Efectos del tratamiento con bortezomib

El uso del bortezomib fue la única variable que , de forma independiente, estaba asociado a la supervivencia con un RR riesgo relativo (RR) de 0,1 (CI 95% 0,03 - 0,37, $p<0,0001$). Para este análisis se excluyeron los pacientes con supervivencias inferior a un mes ya que no habían recibido tratamiento quimioterápico. Se dividió la muestra en dos grupos, uno que había recibido un esquema de tratamiento que incluía al menos 2 ciclos de bortezomib (grupo bortezomib, $n=23$ pacientes), y otro en el que no se incluyó bortezomib en el esquema de tratamiento (grupo no bortezomib, $n=8$ pacientes). En la tabla 10 se muestran las características principales de ambas cohortes. No había diferencias significativas entre ellas.

El tratamiento con bortezomib fue bien tolerado en general, sin casos de toxicidad cardíaca o hematológica severas aunque 8 pacientes (35%) padecieron neuropatía periférica moderada que no precisó tratamiento específico y con buena evolución espontánea.

Tabla 9: Características basales de los grupos sin bortezomib y con Bortezomib

Variables	Global Mediana (rango) / n° pacientes (%)	No Bortezomib (n=8)	Bortezomib (n=23)	p
Edad ≥ 70 años	8 (25%)	4 (50%)	4 (17%)	0,07
$\geq 10\%$ cél plasmáticas	18 (62%)	4 (57%)	18 (64%)	1
meses de síntomas antes del diagnóstico	8,5 \pm 5,8	9,4 \pm 6,9	8 \pm 4,5	0,82
ECOG score ≥ 3	15 (48%)	5 (63%)	10 (44%)	0,35
NYHA $\geq III$	19 (61%)	6 (75%)	13 (56%)	0,34
NT-proBNP (ng/L)	5314 (889-82711)	8246 (889- 82711)	5214 (950-26880)	0,40
NT-proBNP ≥ 8500 ng/L	8 (27%)	4 (50%)	4 (18%)	0,15
Troponin I us (ng/L)	0,12 (0,04-0,6)	0,09 (0,08-0,5)	0,13 (0,04-0,6)	0,77
≥ 2 órganos afectados	23 (74%)	5 (63%)	18 (78%)	0,38
FEVI (%)	49 \pm 10	47 \pm 11	50 \pm 10	0,46
FEVI $< 45\%$	13 (42%)	4 (50%)	9 (39%)	0,68
SIV (mm)	17 \pm 3	17 \pm 3	17 \pm 3	0,86
TDE < 130 ms	11 (39%)	2 (25%)	9 (45%)	0,41
Derrame pericárdico	14 (45%)	5 (63%)	9 (39%)	0,41
TAPSE ≤ 15 mm	10 (40%)	4 (67%)	6 (32%)	0,18

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento: el grupo tratado con esquemas de tratamiento que incluían el Bortezomib y el grupo tratado con un régimen de tratamiento que no incluía el Bortezomib)

ECOG: clasificación de la Eastern Cooperation Oncology Group; ; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: clasificación de insuficiencia cardíaca de la New York Heart Association; SIV: septo interventricular; TAPSE: movimiento sistólico anterior del anillo tricúspide; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E; TNI: troponina I

Respuesta según el tratamiento:

A continuación se exponen los datos de respuesta hematológica, respuesta cardíaca y de supervivencia según la estrategia terapéutica: bortezomib frente a no bortezomib (Tabla 10).

Tabla 10: datos de respuesta según el grupo de tratamiento.

	N	No bortezomib (N=8)	Bortezomib (N=23)	p
Respuesta hematológica	24	25% (2)	96% (22)	0,0002
Respuesta completa	14	25% (2)	52% (12)	
Muy buena respuesta	6	0	26% (6)	
Respuesta parcial	4	0	17% (4)	
Respuesta cardíaca	12	0	60% (12)	0,005
Supervivencia a 1 año	31	15%	91%	<0,0001

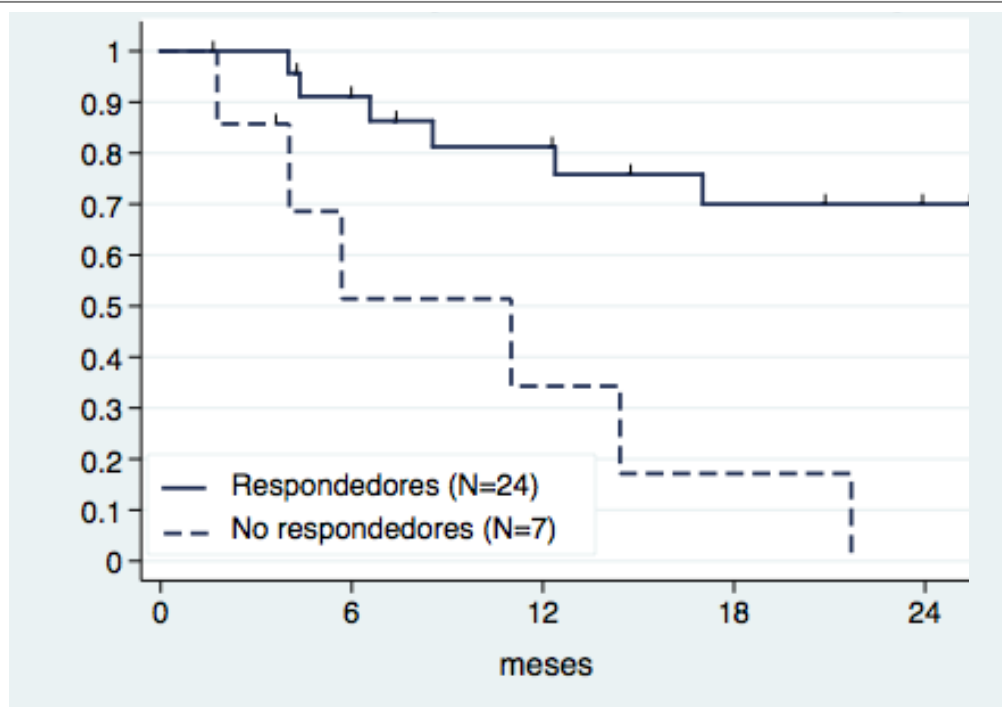
La respuesta hematológica, respuesta cardíaca y la supervivencia son significativamente superiores en el grupo tratado con esquemas de tratamiento que incluían el Bortezomib con respecto al grupo tratado con un régimen de tratamiento que no incluía el Bortezomib.

Respuesta hematológica

Como hemos comentado previamente la respuesta hematológica (RH) fue monitorizada y se cuantificó, según las recomendaciones actuales en respuesta parcial, muy buena respuesta parcial y respuesta completa. Veintidós pacientes del grupo de bortezomib (96%) mostraron datos de RH (12 RH completas, 6 muy buena respuesta parcial, 4 RH parciales), frente a 2 pacientes del grupo sin bortezomib que alcanzaron criterios de RH completa (RR 3,8 CI 95% 1,14 - 12,75; $p<0,0002$).

La media de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la confirmación de la RH fue de $6,4 \pm 4,9$ meses. El número de ciclos de bortezomib necesarios para alcanzar criterios de RH fue de $5,1 \pm 2,8$ ciclos. La supervivencia a 6 meses, 1 año y 2 años en aquellos casos que mostraron datos de RH fue de 91%, 81% y 70% frente a los que no respondieron, 51%, 34% y 0%, respectivamente (log rank=0,002). Ver Figura 16.

Figura 16: Supervivencia según respuesta hematológica



En esta figura se representa mediante curva de Kaplan Meier la supervivencia según la respuesta hematológica alcanzada. En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte o trasplante cardíaco. La supervivencia es mayor en aquellos pacientes con algún tipo de respuesta hematológica.

Respuesta cardiológica

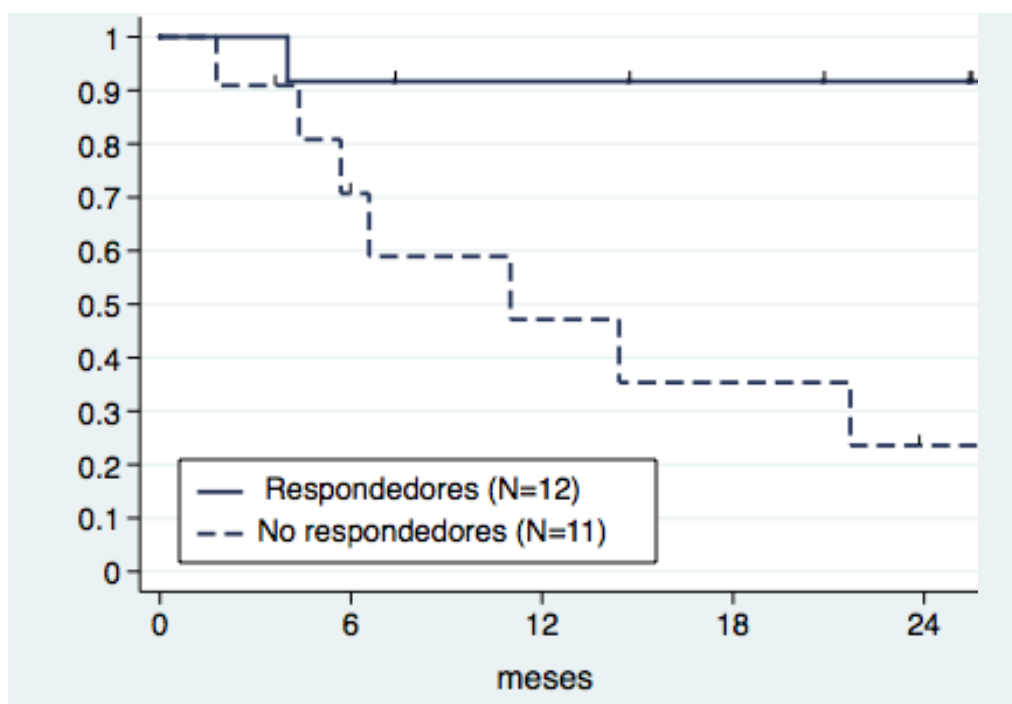
De los 31 pacientes, 5 se sometieron a TxC, por lo que fueron excluidos del análisis de respuesta cardiológica. Tras una mediana de seguimiento de 15 meses (2 - 75 meses), 12 pacientes (60%) del grupo tratado con bortezomib (n=20) cumplió por lo menos un criterio de respuesta cardiológica, mientras que en el grupo sin bortezomib ninguno mostró signos de mejoría (n= 6) (p= 0,005). Seis de los 12 (50%) que mostraron respuesta cardiológica, tuvieron un descenso de al menos el 30% en el valor de NT-proBNP. Siete (58%) tuvieron reducción de al menos 2 mm en el espesor del tabique interventricular y 4 (33%) mejoría de al menos un 10% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada por el método de Simpson.

En los criterios de respuesta cardiológica no se incluyó la mejoría de por lo menos dos clases funcionales de la NYHA sin embargo todos los pacientes con respuesta cardiológica mostraron mejoría de una clase funcional sin aumento de la dosis de diurético.

La media de ciclos de bortezomib necesaria para alcanzar los criterios mencionados de respuesta cardiológica fue de $5,3 \pm 2,4$ ciclos, y el tiempo medio desde el diagnóstico e inicio de tratamiento hasta la confirmación de respuesta cardiológica fue $10,3 \pm 5,8$ meses.

La supervivencia a 6 meses, 1 año y 2 años en los respondedores fue de 91%, 91% y 91% (mediana de supervivencia de 50 meses) frente a 70%, 47% y 24% en los no respondedores, respectivamente (mediana de supervivencia de 11 meses, log-rank p=0,009). Ver Figura 17.

Figura 17: Supervivencia según respuesta cardiológica

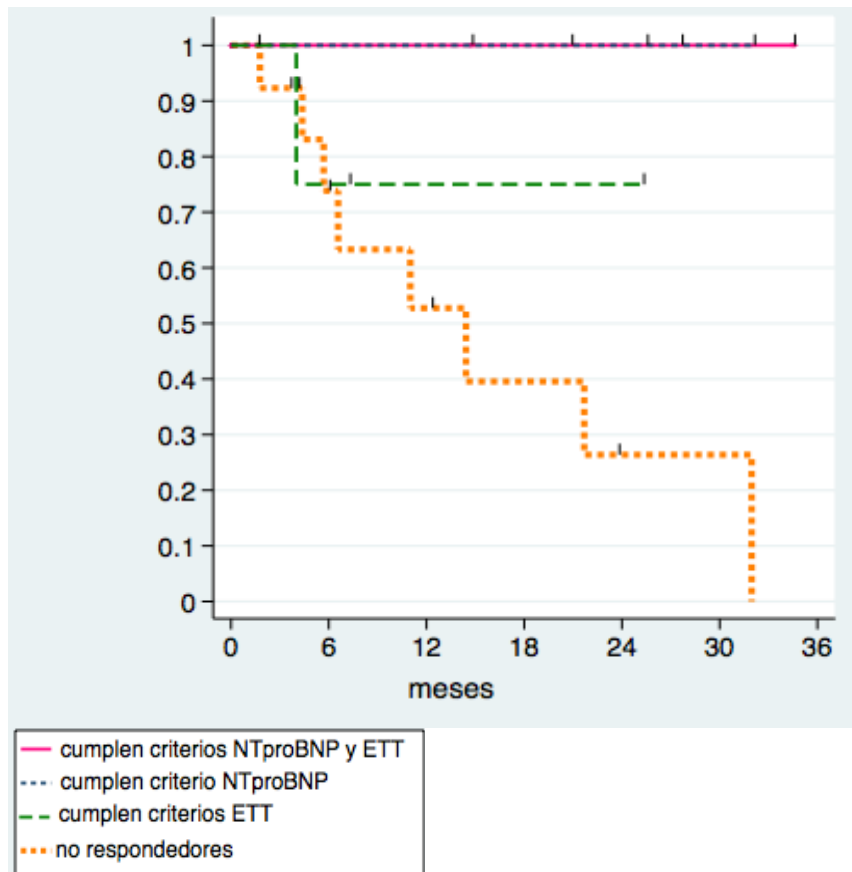


En esta figura se representa mediante curvas de Kaplan Meier la supervivencia según la respuesta cardiológica alcanzada. En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte.

La supervivencia es significativamente mayor en aquellos pacientes que cumplieron con al menos uno de los criterios de respuesta cardiológica: descenso de NT-proBNP >30%, disminución de al menos 2 mm en el grosor miocárdico o mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en más del 10%.

Cabe destacar que no hubo diferencias significativas entre los pacientes que mostraron criterios de NT-proBNP (supervivencias del 91% a los 6 meses, 1 año y 2 años) y aquellos que cumplieron criterios ecocardiográficos exclusivamente (supervivencia a 6 meses, 1 año y 2 años del 74%). $p=0,18$ (Figura 18)

Figura 18: Supervivencia según el tipo de respuesta cardiológica



En esta figura se representa mediante curvas de Kaplan Meier la supervivencia según el tipo de respuesta cardiológica alcanzada. En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte.

Los criterios de respuesta cardiológica contemplados son:

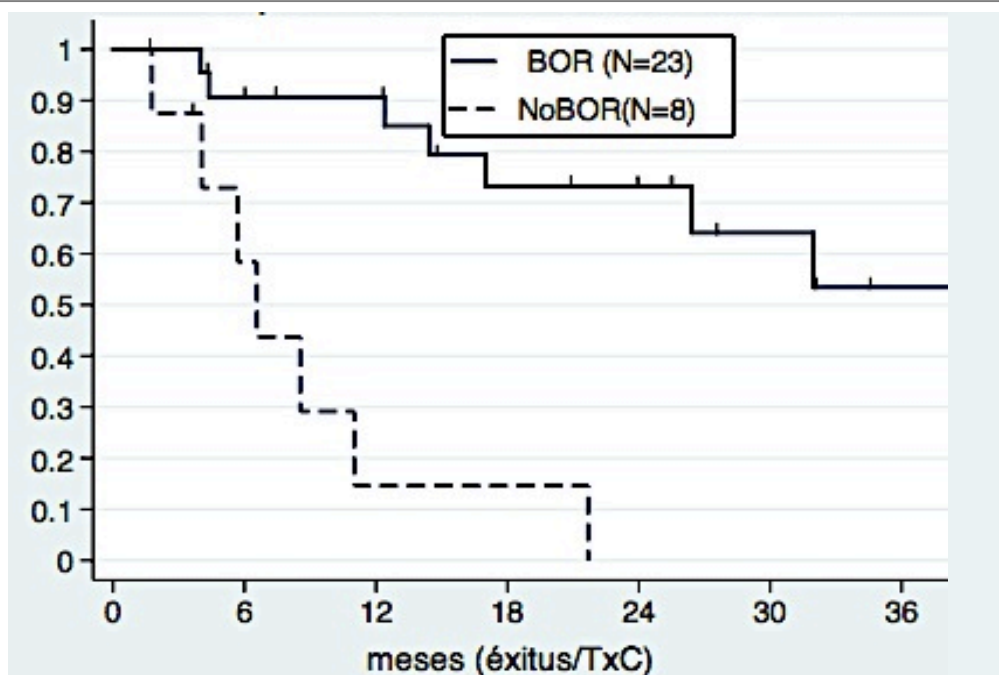
- NT-proBNP: descenso de $>30\%$, de la cifra basal
- ETT: criterios ecocardiográficos: disminución de al menos 2 mm en el grosor miocárdico o mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en más del 10%.

Supervivencia según el grupo de tratamiento

Tras una mediana de seguimiento de 14 meses (2-75), 15 de los 31 pacientes (48%) que recibieron tratamiento quimioterápico padecieron el evento compuesto por muerte o TxC.

La supervivencia libre de muerte y/o TxC en el grupo tratado con bortezomib a los 6 meses, 1 y 2 años fue del 91%, 91% y 73%, mientras que en el grupo sin bortezomib fue de 58%, 15% y 0%, respectivamente (log-rank, $p < 0,0001$). (Figura 19).

Figura 19: Supervivencia según el tratamiento recibido



En esta figura se representa mediante curvas de Kaplan Meier la supervivencia en ambos grupos de tratamiento.

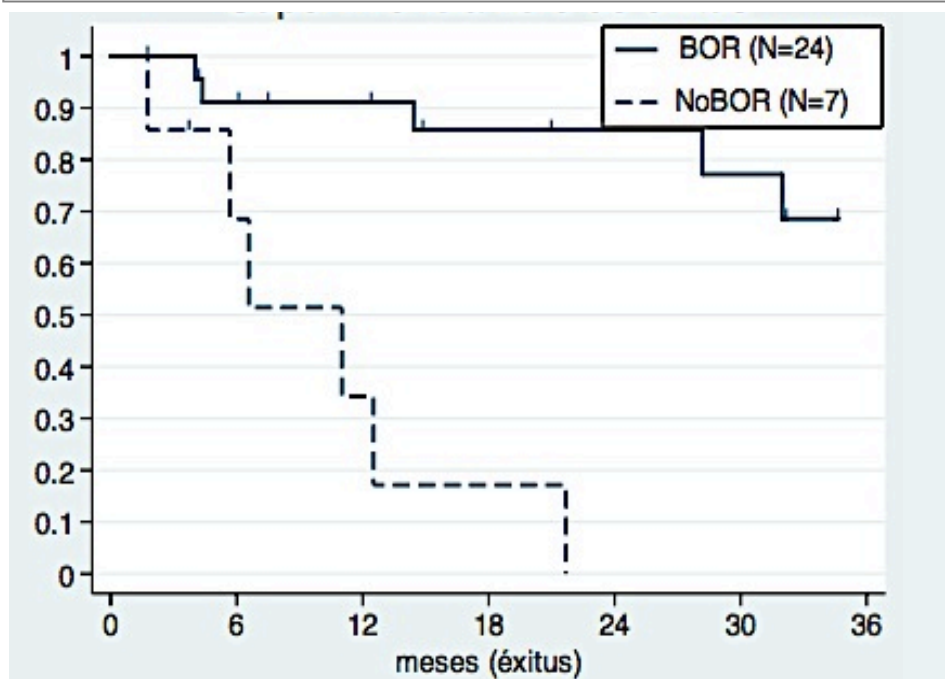
- BOR: grupo de Bortezomib

- NoBOR: grupo tratado con régimen terapéutico que no incluye el Bortezomib.

En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte o trasplante cardíaco (TxC).

La supervivencia libre de muerte a 1, 2 y 3 años, sin contabilizar el trasplante cardiaco como evento equivalente a éxitus, fue del 92%, 86% and 69% en el grupo tratado con bortezomib frente a 34%, 0% and 0% en los pacientes tratados con otros regímenes de tratamiento (log-rank, $p<0,0001$). (Figura 20).

Figura 20: Supervivencia libre de muerte según el grupo de tratamiento



En esta figura se representa mediante curvas de Kaplan Meier la supervivencia libre de muerte en ambos grupos de tratamiento.

- BOR: grupo de Bortezomib
- NoBOR: grupo tratado con régimen terapéutico que no incluye el Bortezomib.

En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento

Trasplante cardiaco:

En la Tabla 11 se especifican las características principales de los cinco pacientes trasplantados de corazón (3 mujeres y 2 hombres) con edad media fue de $52,8 \pm 3,9$ años. Todos los pacientes mostraban datos de afectación cardiaca muy severa: clase funcional NYHA III, función ventricular del ventrículo izquierdo $<45\%$, patrón restrictivo diastólico, disfunción ventricular derecha (TAPSE $<12\text{mm}$) y derrame pericárdico. La mediana de NT-proBNP fue de 10633 ng/L.

La totalidad de los pacientes tenían afectación principal cardiaca sin otros órganos vitales afectados. Tres de ellos referían signos y síntomas de neuropatía ligera con electroneurograma positivo y 2 pacientes tuvieron elevación de fosfatasa alcalina sin otros datos de afectación hepática. Tres tenían cadenas ligeras monoclonales lambda y en dos fueron kappa.

A la fecha del análisis estadístico, 4 pacientes habían fallecido, dos casos por progresión de la enfermedad amiloidótica y los otros dos por rechazo celular agudo mientras recibían tratamiento hematológico por progresión de la enfermedad. Las causas de las muertes se expresan en la Tabla 11.

Todos los pacientes salvo uno recibieron tratamiento quimioterápico con respuesta hematológica previa al TxC. El paciente que no recibió tratamiento quimioterápico falleció a los 8 meses del trasplante por rechazo celular agudo; 2 semanas antes había sido sometido a TASPE. Los pacientes que recibieron bortezomib previo al TxC tuvieron una supervivencia media de 57,9 meses en comparación con la supervivencia media de los pacientes que no recibieron bortezomib previo al TxC, 14,07 meses; (IC 95% 24,83 - 62,85 meses; $p=0,0052$).

Tabla 11: Características basales de los pacientes con amiloidosis cardíaca AL sometidos a trasplante cardíaco

Edad años	Sexo	Características hematológicas			NYHA	Características ecocardiográficas			NT proBNP (ng/L)	Tiempo Diag - TxC (meses)	TT° pre TxC	RH	TT° post TxC	SV tras TxC (meses)	Causa éxitus/ otros
		AL	CPMO %			FEVI %	TAPSE mm	SIV mm							
1	53 a	H	λ	6	III	35	6	--	10633	5 m	No	No	6 meses post TxC; Melf + TAPSE	8 m	Rechazo agudo severo (RH no evaluada)
2	46 a	M	κ	10	III	45	--	17	16653	8 m	Mel +Dex	RC	6 meses post TxC; Bor+Dex	19 m	Rechazo agudo/ afectación gastrointestinal severa
3	54 a	M	λ	5	III	42	12	22	10681	12 m	Bor+Dex	MBRP	2 meses post TxC; Bor+Dex	64 m	Insuf renal + afectación gastrointestinal severa
4	56 a	H	κ	22	III	43	10	21	3337	5 m	Mel+Dex +Bor	RC	2 años post TxC; Bor+Dex	57 m	Vivo
5	55 a	M	λ	11	III	27	9	16	5214	26 m	Mel+Bor +Dex	RC	No	57 m	Sepsis/ insuficiencia renal

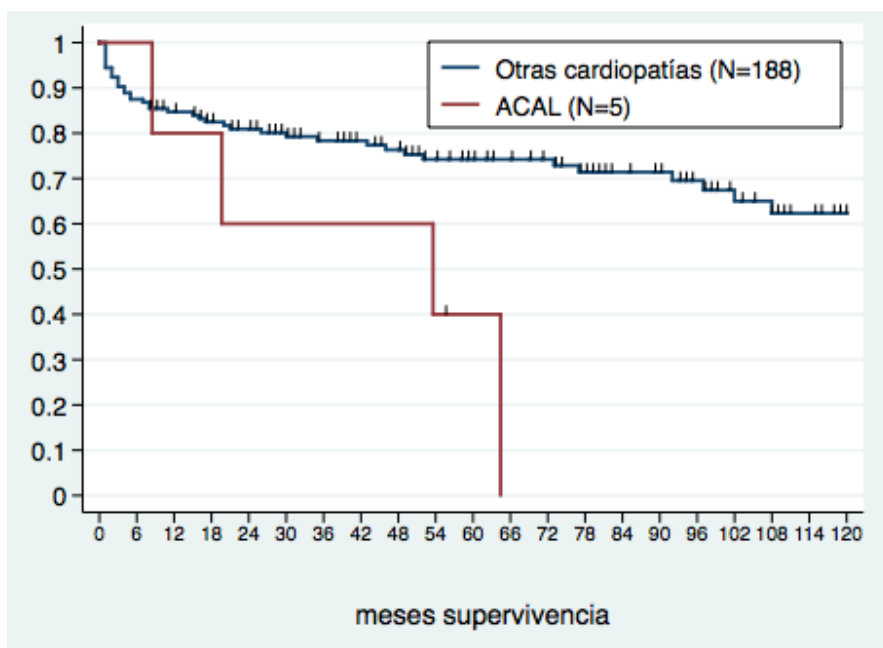
Bor: bortezomib; CPMO: células plasmáticas monoclonales en médula ósea; Dex: dexametasona; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; H: hombre; M: mujer; MBRP: muy buena respuesta parcial hematológica; Mel: melfalán; RH: respuesta hematológica; RC: respuesta hematológica completa.; SIV: septo interventricular; SV: supervivencia; TAPSE: excursión sistólica anillo tricuspídeo posterior; TxC: trasplante cardíaco.

Cuatro pacientes recibieron tratamiento quimioterápico posterior al TxC con una mediana de 6 meses (rango: 2 meses - 2 años). Tres de ellos recibieron esquemas que incluían bortezomib. Este tratamiento fue bien tolerado salvo en una paciente que presentó neuropatía con afectación gastrointestinal importante que obligó a sustituir el bortezomib por lenalidomida.

El inicio de tratamiento quimioterápico tras el TxC fue indicado ante la reaparición, aumento o persistencia de las cadenas ligeras libres monoclonales libre.

La supervivencia mediana fue de 54 meses (8 - 64 meses). La supervivencia a 1 año fue del 80%, a 2 años del 60% y a los 5 años de 40%. (Figura 21)

Figura 21: Supervivencia tras Trasplante Cardíaco



En la figura se representa la supervivencia mediante curvas de Kaplan Meier de los 5 pacientes con amiloidosis cardíaca AL en comparación con la supervivencia global de la serie de pacientes trasplantados. Como podemos comprobar, a partir de los 48 meses las diferencias son más notables.

En el eje de abscisas el tiempo está reflejado en meses de supervivencia hasta el evento muerte.

DISCUSIÓN:

En esta tesis se analiza la experiencia en ACAL de un centro de referencia en miocardiopatías y TxC. Los dos objetivos fundamentales han sido valorar la rentabilidad diagnóstica de las biopsias para la determinación de amiloide y comparar el uso de bortezomib con otros regímenes de tratamientos utilizados en la actualidad.

Características basales de los pacientes:

Las características basales, el grado de afectación cardíaca y la supervivencia de los pacientes de nuestra serie son similares a los presentados en otras series recientemente publicadas^{130, 131}. Todos los pacientes incluidos presentaban amiloidosis AL con afectación cardíaca severa de alto y muy alto riesgo. El 70% de la serie se encontraba en el estadio III según el sistema de la Clínica Mayo¹⁰⁹, o en el estadio IV según el sistema actualizado de la misma Clínica¹¹¹. El motivo de que este porcentaje de pacientes no sea más elevado, a pesar de la severa afectación cardíaca que padecían, se debe a la necesidad de disponer de NT-proBNP y de troponina (TnI) para poder incluirlos según la clasificación de la Clínica Mayo. En nuestro centro la determinación de TnI en esta enfermedad se comenzó a realizar sistemáticamente a partir de 2008, lo que explica que dispongamos de TnI solo en el 70% de los pacientes. Para incluir a los pacientes en el estadio III es preciso que las cifras de NT-proBNP y de TnI sean ≥ 332 ng/L y de $\geq 0,1$ μ g/L, respectivamente, lo que ocurre en la totalidad de los pacientes de nuestra serie cuando pudimos determinar TnI.

Los pacientes incluidos se encontraban en situación clínica avanzada de la enfermedad cardíaca, reflejado en el elevado porcentaje de pacientes en clase funcional NYHA \geq III y ECOG \geq 3. El ECOG¹³⁶ es una clasificación de estado general ampliamente utilizada en los procesos oncológicos. Esta escala clasifica la capacidad

del paciente para realizar actividades de la vida diaria, cuidado personal y ejercicio físico, como caminar, trabajar, etc. En esta escala el grado 0 corresponde a una actividad completamente normal sin restricciones; el grado 1 se relaciona con incapacidad para las actividades extenuantes, pero capaz de realizar su trabajo habitual; en el grado 2 el paciente es capaz de desempeñar las actividades básicas diarias e incluso actividad laboral, que no precise ejercicio físico pero necesita descanso en silla o en cama menos del 50% de las horas laborables del día; en el grado 3 el paciente es capaz de realizar su cuidado personal aunque sin esfuerzos físicos y está confinado a la silla o cama más del 50% de las horas laborables; el grado 4 es la limitación absoluta en actividades corrientes de la vida diaria; el grado 5 es el fallecimiento. En nuestra serie, a diferencia de la publicada por Wechalekar et al.¹¹² con una cohorte de pacientes europeos, el porcentaje de pacientes en clase funcional avanzada es superior: 70% de pacientes en clase funcional NYHA \geq III versus el 57% en la serie europea, y 55% de pacientes con valoración ECOG \geq 3 versus 27% en la serie europea.

En cuanto a las pruebas diagnósticas cardiológicas, el 100% de los pacientes cumplían criterios ecocardiográficos típicos (aumento de grosores miocárdicos $>12\text{mm}$) y presentaban otros datos compatibles con afectación amiloidótica: patrón diastólico restrictivo, aurículas grandes y bajas velocidades en el doppler tisular en segmentos basales del ventrículo izquierdo. Es reseñable que hasta el 35% de los pacientes de nuestra serie mostraban datos de disfunción ventricular derecha (TAPSE $<16\text{ mm}$). Esta disfunción se ha relacionado con la presencia de amiloide cardíaco, y los valores alterados de deformidad longitudinal (strain rate) en segmentos basales y medios del ventrículo derecho han resultado ser predictores de mortalidad en series cortas de pacientes con amiloidosis cardíaca¹³⁷.

Así mismo, el 48% de los pacientes de la serie tenían derrame pericárdico. Este es un dato que no suele reportarse en series de ACAL publicadas, y sin embargo puede ofrecer información pronóstica, como demostró la serie de Mekinian et al¹³⁸. De hecho, en la insuficiencia cardíaca y en la hipertensión arterial pulmonar, el derrame pericárdico está asociado significativamente a una mayor mortalidad.

La mayoría de nuestros pacientes (70%) presentaban datos electrocardiográficos típicos como son el bajo voltaje (definido por amplitud de QRS menor de 0,5 mV en derivaciones de miembros) y el patrón de pseudoinfarto en precordiales (V1-V3). Estos hallazgos son similares a los de series clásicas de ACAL aunque contrastan con la serie de Murtagh et al. en la que el 46% presentaba bajo voltaje y el 47% patrón de pseudoinfarto en una cohorte de 127 pacientes⁷⁴.

En lo referente a otras técnicas de imagen cabe destacar el papel de la gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD). Esta técnica es de utilidad demostrada para la diferenciación de depósito amiloidótico (positiva en amiloidosis por trastirretina y negativa en la ACAL)⁹¹. En nuestra cohorte, esta técnica se realizó en el 85% de los pacientes y resultó negativa en todos ellos.

La resonancia cardíaca ha demostrado ser una técnica de alta especificidad en esta entidad, siendo característico el patrón miocárdico de realce de gadolinio en fase rápida. Esta técnica diagnóstica se realizó en el 78% de nuestra serie y resultó positiva en todos ellos.

Basándonos en nuestra experiencia y en la literatura publicada, ante la sospecha clínica de amiloidosis cardíaca, los datos ecocardiográficos son cruciales a la hora de determinar grosores miocárdicos y patrón diastólico. El electrocardiograma continúa siendo de gran utilidad en pacientes con aumento de grosores miocárdicos en el

ecocardiograma, ya que la presencia de bajos voltajes y/u onda Q en precordiales antepone la sospecha de cardiopatía infiltrativa sobre la hipertrófica.

La cardiorresonancia magnética es de alta sensibilidad y especificidad para la amiloidosis y puede ofrecer datos que ayuden a diferenciar entre los distintos depósitos amiloidóticos. En este sentido, la gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc -DPD es una prueba complementaria a la cardiorresonancia porque es capaz de diferenciar entre depósito de transtirretina y el amiloide AL.

Factores pronósticos de los pacientes con ACAL

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL y afectación cardíaca avanzada es infausto. La mediana de seguimiento en nuestra serie fue de 17 meses, con una mortalidad total de 42% y una supervivencia estimada a 1 año del 58%, datos similares a los de otras series publicadas recientemente^{112, 130}. Existen variables clínicas y analíticas en el momento del diagnóstico que han demostrado ser adecuados predictores de mal pronóstico. En nuestra serie, las variables relacionadas significativamente con menor supervivencia fueron: NT-proBNP ≥ 8500 ng/L, edad >70 años, el uso de bortezomib y el ECOG ≥ 3 . Los tres primeros fueron predictores independientes en el análisis multivariado.

El NT-proBNP ha mostrado ser una variable analítica de gran valor predictivo, tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes. En la literatura existe un gran número de artículos que así lo corroboran. En este sentido cabe mencionar que el punto de corte hallado en nuestra serie, 8500 ng/L, es igual al de la mayor serie europea publicada¹¹². En esta publicación hallaron que la hipotensión arterial en el momento del diagnóstico (tensión arterial sistólica <100 mmHg) y NT-proBNP >8500 ng/L eran predictores independientes de mal pronóstico en pacientes en

estadio III de la Clínica Mayo. En nuestra serie, los pacientes con NT-proBNP ≥ 8500 ng/L tuvieron una supervivencia significativamente menor puesto que a 1 mes, 6 meses, 1 año y 2 años la supervivencia fue del 62%, 46%, 27% y 18%, respectivamente, y del 97%, 81%, 76% y 57% en el grupo con NT-proBNP < 8500 ng/L.

Otra variable que demostró tener impacto en el pronóstico en el análisis multivariante fue la edad avanzada. La edad tiene un reconocido valor pronóstico en la insuficiencia cardíaca, sin embargo en las distintas series de ACAL publicadas hasta la fecha, no habían demostrado relación significativa. A diferencia de otras series, el rango de edad (41-87 años) de la nuestra es más amplio lo que nos ha permitido establecer en 70 años el punto de corte.

En otros estudios la clase funcional y algunas variables ecocardiográficas se han relacionado con la supervivencia¹³⁹. Entre las variables ecocardiográficas destacan aquellas que representan un patrón diastólico restrictivo como la relación $E/A > 2$, la relación $E/e' > 15$ y el tiempo de desaceleración de la onda E < 150 ms. En la serie que presentamos, tanto la clase funcional como las variables ecocardiográficas relacionadas con la disfunción diastólica, no han demostrado ser predictores; esto puede ser debido a que la mayoría de nuestros pacientes (60%) tenían un patrón diastólico restrictivo y el 70% una clase funcional NYHA \geq III.

La disfunción ventricular derecha se ha relacionado con la presencia de amiloide cardíaco y, los valores alterados de deformidad longitudinal (strain rate) en segmentos basales y medios del ventrículo derecho han resultado ser predictores de mortalidad en series cortas de pacientes con amiloidosis cardíaca¹⁴⁰. Sin embargo el movimiento sistólico anterior del anillo tricuspídeo (TAPSE) disminuido, como parámetro de disfunción derecha, no resultó ser una variable asociada significativamente con la mortalidad, aunque sí cercana a la significación estadística. Esto posiblemente sea

debido a su correlación con los valores de NT-proBNP¹⁴¹ ya que el 91% de los pacientes con NT-proBNP ≥ 8500 ng/L tenían TAPSE < 16 mm ($p < 0,001$).

Las variables NT-proBNP > 8500 ng/L y la edad > 70 años, nos identifican un grupo de pacientes con ACAL de mayor riesgo, en los que el inicio de tratamiento médico es crucial para mejorar el pronóstico.

Rentabilidad diagnóstica de las biopsias para confirmación de amiloide:

Para el diagnóstico de amiloidosis es imprescindible la confirmación histológica de la sustancia amiloide. En el caso de amiloidosis cardíaca el diagnóstico de confirmación se realiza cuando se identifica el amiloide en la biopsia endomiocárdica. Si la demostración histológica de amiloide ha sido en otro tejido u órgano se deben cumplir criterios de afectación cardíaca reseñados previamente (Tabla 3).

Publicaciones recientes analizan la sensibilidad diagnóstica de las biopsias en la amiloidosis cardíaca por transtirretina mutada y seniles¹⁴². Sin embargo la evidencia sobre la rentabilidad de las biopsias de diferentes localizaciones en la amiloidosis AL es escasa, y aún menor en pacientes con afectación cardíaca predominante. En la amiloidosis sistémica AL los datos disponibles son de series que incluyen un número reducido de pacientes con afectación cardíaca. En estas publicaciones la sensibilidad de las biopsias de tejidos clínicamente no afectados, pero accesibles (como la grasa subcutánea), es muy variable, entre un 67%¹⁰⁵ y 80%¹⁰⁶.

Los datos sobre la rentabilidad de las biopsias de órganos afectados son contundentes: 100% de sensibilidad, con complicaciones relacionadas con el procedimiento similares a la de pacientes sin amiloidosis.

En nuestra serie de pacientes con ACAL avanzada, la sensibilidad de las biopsias de tejidos no afectados clínicamente es del 23% (24% en la biopsia de grasa subcutánea,

36% en glándulas salivares y 9% en submucosas). La sensibilidad de la biopsia endomiocárdica es del 96%, y del 100% en otros órganos y tejidos afectados clínicamente, como el riñón, hígado, etc.

La sensibilidad de la grasa subcutánea en nuestra serie es muy baja en comparación con otras series publicadas previamente. El estudio que más casos recoge es el realizado por Fernández de Larrea et al.¹⁴³, que incluye 320 pacientes con amiloidosis AL de los que el 60% tienen afectación cardíaca y en los que la sensibilidad de la biopsia de grasa subcutánea fue del 80%. Debemos tener en cuenta que todas las biopsias de ese estudio fueron realizadas y procesadas en el Amyloidosis Research and Treatment Center de Pavia, Italia, utilizando microscopía inmunoelectrónica, técnica novedosa que combina la inmunohistoquímica con el microscopio electrónico. La diferencia en la sensibilidad de la biopsia de la grasa subcutánea entre nuestra serie y la del grupo de Fernández de Larrea et al. podemos atribuirla a la heterogeneidad en las tomas de muestras y se ulterior procesamiento de los pacientes remitidos a nuestro centro. A este respecto, destaco que en nuestra serie, cinco biopsias realizadas e interpretadas en otros centros resultaron ser cuatro falsos negativos y un falso positivo tras la revisión por patólogos de nuestro hospital. Esto corrobora la necesidad de que la realización e interpretación de las biopsias se realicen en centros con experiencia en esta enfermedad.

Mención especial merece la biopsia de médula ósea, ya que en distintas series, y en la nuestra propia, permite la demostración de amiloide entre el 49% y el 72% de los casos. Además las técnicas de inmunohistoquímicas aplicadas al biotomo pueden identificar un síndrome proliferativo subyacente a expensas de células plasmáticas, hallazgo de importancia pronóstica y terapéutica. Algunos grupos recomiendan la realización sistemática de biopsias de médula ósea y grasa subcutánea simultáneamente

ya que permite la identificación de amiloide en el 68% de los pacientes^{105, 143}. Sin embargo, una vez más estos hallazgos se basan en series de amiloidosis sistémica en las que la afectación cardíaca es inferior al 49% de casos. En nuestra serie, en la que el 100% de los pacientes tienen afectación cardíaca avanzada, la tasa de falsos negativos con ambas muestras (médula ósea y grasa abdominal) fue del 50%. Ambas cifras de falsos negativos, la de Gertz et al. del 32%¹⁰⁵ y la nuestra del 50%, suponen un porcentaje alto de pacientes que, a pesar de la realización de dos biopsias, continúan sin confirmación histológica. Esto conlleva una demora añadida en el diagnóstico puesto que, como hemos visto en nuestro estudio, la realización de 2 o más biopsias retrasa significativamente el diagnóstico en un promedio de 4 meses. Este dato es de gran relevancia en una enfermedad en la que la mediana de supervivencia sin tratamiento es de 7 meses, y en la que un elevado número de pacientes (24% de los pacientes de nuestra serie) fallece en menos de 3 meses desde el diagnóstico de confirmación sin haber podido iniciar el tratamiento.

Por todo ello consideramos que, ante la sospecha de ACAL, los pacientes deben ser remitidos a centros con experiencia en amiloidosis para realización e interpretación de las biopsias y así agilizar lo más posible el diagnóstico. La biopsia endomiocárdica o la biopsia de otro órgano clínicamente afecto, debe ser de elección por su alta sensibilidad.

El bortezomib en el tratamiento médico de la amiloidosis AL cardíaca:

Tal y como hemos comentado previamente en el apartado de la introducción, el bortezomib es un potente inhibidor selectivo de la actividad de la quimiotripsina del proteosoma 26S, que promueve la apoptosis de las células plasmáticas.

La eficacia del bortezomib en la amiloidosis AL sistémica ha sido demostrada en series retrospectivas y prospectivas, con tasas de RH entre el 68 y el 71% (de las que un 25 a 31% eran respuestas completas), y supervivencias a 1 año del 76 al 89%. Su combinación con ciclofosfamida y dexametasona aumentó las tasas de respuesta hematológica hasta el 94%, con un 70% respuestas completas¹²⁶⁻¹²⁹. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha presentan series de amiloidosis AL sistémica en las que se incluyen pocos pacientes con afectación cardíaca, y la severidad de esta afectación es heterogénea. Hasta la fecha, como se ha comentado previamente, hay publicados tres estudios¹²⁹⁻¹³¹ en los que se incluyeron pacientes con afectación cardíaca en diferentes estadios. De estos el realizado por Jaccard et al. es el único diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento con bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona. En una cohorte de 60 pacientes afectados de ACAL en estadio III el bortezomib consiguió una tasa de RH del 68%, de las que el 32% fueron respuestas completas. En aquellos con supervivencias superiores de 3 meses las tasas fueron más elevadas (86% de RH, 45% de respuestas completas). La supervivencia a 1 año fue del 57%¹³⁰. Sin embargo, la falta de grupo control no permitió comparar el efecto del bortezomib con los otros regímenes actualmente utilizados.

La serie que presentamos incluye un grupo control tratado con otros regímenes de tratamientos, lo que nos ha permitido comparar ambos resultados, es decir, con y sin bortezomib. Las diferencias entre los dos grupos de tratamiento son significativas en cuanto a RH, respuesta cardiológica y supervivencia, tal y como se expone en el apartado de resultados.

Como ya ha sido descrito desde los primeros estudios publicados en amiloidosis AL, la supervivencia está relacionada con la tasa de respuesta hematológica, en especial con el porcentaje de respuestas completas. La tasa de RH, como podemos ver en la

Figura 16, está significativamente asociada a la supervivencia de los pacientes. Estas tasas de RH, y en especial la de respuesta completa, fueron significativamente mayores en el grupo tratado con Bortezomib frente al grupo tratado con otros. Ver Tabla 10.

La RH alcanzada en el grupo tratado con bortezomib es algo superior a las comunicadas en los estudios anteriormente descritos, 96% frente a 86%. Esto posiblemente sea debido a que excluimos a los pacientes con supervivencias menores a 1 mes, mientras que las tasas comunicadas en otros estudios son condicionadas a supervivencias superiores a 3 meses. El porcentaje de respuesta cardiológica también es superior a la de otras series previas, 60% versus 45%. Lo que puede atribuirse a las diferencias en los criterios utilizados para definir la respuesta cardiológica.

La respuesta cardiológica en este estudio estaba basada en criterios ecocardiográficos y analíticos (NT-proBNP), mientras que en las series publicadas con anterioridad analizaron únicamente el descenso de NT-proBNP. En este sentido, el descenso de NT-proBNP de nuestra cohorte (50%) es similar a la de los mencionados estudios. No obstante, un 33% de los pacientes de nuestra serie mostraron disminución del grosor miocárdico y mejoría de la función ventricular, sin descenso de NT-proBNP coincidente.

Desde el primer estudio de Palladini et al. en el que se comprobó la asociación entre el descenso superior al 50% de cadenas ligeras libres con la disminución de las cifras de NT-proBNP y su relación con el aumento de la supervivencia, son muchos los estudios que avalan que el péptido natriurético (NT-proBNP) sea el criterio más valioso de mejoría cardíaca¹⁴⁴. Esto además, viene corroborado por la demostración de la cardiotoxicidad debida a la afectación de la vía de p38 alpha MAPK por las cadenas ligeras, que también se encarga de la síntesis de BNP¹⁴⁵. Los criterios ecocardiográficos de respuesta cardiológica propuestos en el consenso de 2005 han sido cuestionados

posteriormente por no demostrarse su relación con el descenso de NT-proBNP ni con la supervivencia de los pacientes. Esto ha motivado su exclusión en el último consenso sobre evaluación de respuesta orgánica¹⁴⁴. En nuestro estudio hemos comprobado que los pacientes con mejoría en los parámetros ecocardiográficos mostraron similar supervivencia que aquellos con descenso de NT-proBNP (supervivencia a 1 y 2 años de 75% versus 100%, respectivamente, $p>0,05$). Así mismo la supervivencia con respecto a los pacientes sin ningún parámetro de respuesta cardiológica fue significativamente mejor (a 1 y 2 años del 75% y 75% versus 53% y 26%, respectivamente, $p=0,001$).

Esto puede ser debido a que el nivel de NT-proBNP en este subgrupo de pacientes estuviera falsamente elevado por alteración del filtrado glomerular tras el tratamiento y que, por tanto no cumplieran el criterio de descenso $>30\%$ con respecto al basal. Es posible, además, que el tratamiento mejore la inflamación y edema producido por el depósito de las cadenas libres en el miocardio, disminuyendo con ello el grosor miocárdico previamente al descenso del péptido natriurético. En este sentido creemos conveniente que los parámetros ecocardiográficos sean incluidos en el seguimiento de los pacientes y en la definición de respuesta cardiológica.

Hemos de hacer una mención especial para el bajo número de trasplante autólogo de progenitores de médula ósea (TASPE) que precisaron los pacientes de nuestra serie, tan sólo 1 que se realizó tras el trasplante cardíaco (TxC). Esto puede ser debido a que los pacientes incluidos tenían una afectación cardíaca severa, y por tanto no se consideraron aptos para ser sometidos al TASPE. A este respecto, la práctica llevada a cabo en nuestro hospital está avalada por las recomendaciones de los dos centros expertos en amiloidosis AL como son el grupo de Pavía y la Clínica Mayo. El grupo de Pavía considera, en base a su experiencia, que los requisitos para la realización de TASPE son: edad <65 años, ECOG 0-2, NYHA $<III$, tensión arterial sistólica >90

mmHg, NT-proBNP <5000 ng/L; Troponina T <0.06 ng/mL, Filtrado glomerular >50 mL/min, fracción de eyección del ventrículo izquierdo >45%, difusión de CO >50%¹³³. La Clínica Mayo, por su parte, considera que un paciente puede someterse a TASPE siempre y cuando cumpla las siguientes características: ≤70 años, ECOG ≤2, NYHA I-II, Troponina T < 0.06 ng/mL; tensión arterial sistólica >90 mmHg; filtrado glomerular >30 mL/min, no más de 2 órganos mayores afectados (hígado, corazón, riñón, sistema nervioso autónomo)¹⁴⁶. Ningunos de los pacientes incluidos en nuestra serie, según las recomendaciones de la clínica Mayo y del grupo de Pavía, cumplían los criterios para la realización de TASPE.

Los resultados obtenidos con la inclusión de bortezomib en nuestra cohorte de pacientes con ACAL avanzada (mejoría de la respuesta hematológica, respuesta cardiológica y aumento de la supervivencia) comparado con otros regímenes de tratamiento, confirman los buenos resultados publicados por otras series con ACAL en los que se añadió bortezomib al tratamiento. Las recomendaciones actuales y recientemente publicadas del grupo de la Clínica Mayo¹⁰³ aconsejan que los pacientes no subsidiarios a TASPE con o sin ACAL avanzada deben ser sometidos a regímenes de tratamiento que incluyan el bortezomib.

Trasplante cardiaco:

Entre los objetivos principales de la tesis no se ha incluido el análisis de los resultados del TxC en la ACAL debido al escaso número de pacientes sometidos a trasplante en nuestra serie. Sin embargo considero oportuno exponer algunas reflexiones sobre este tema. El TxC en pacientes con ACAL actualmente está sometido a debate debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad hematológica, a la afectación y progresión de la enfermedad en otros órganos y, por último, a la escasez de donantes.

En nuestra serie 5 pacientes fueron sometidos a TxC. La supervivencia mediana fue de 4,5 años, similar a la serie más amplia comunicada de pacientes con ACAL sometidos a TxC (3,5 años)¹⁴⁷. Así mismo, la supervivencia a 1 y 5 años en nuestra cohorte fue del 80% y 40%, respectivamente, muy similar a las de otras series publicadas hasta la fecha¹⁴⁸⁻¹⁵⁵.

A continuación se expone una tabla resumen de las principales series publicadas de TxC en ACAL.

Tabla 12: Resumen de los estudios más relevantes de Trasplante Cardíaco en pacientes con amiloidosis AL.

Referencia	Fecha de inclusión	Nº pacientes	QT preTxC	QT postTxC	TASPE post TxC	Supervivencia
			(nº pacientes)			
Clínica Mayo ¹⁴⁷	1992-2011	23	5	15	13	1 a 77%; 5 a 43%
MGH ¹⁴⁸	2000-2011	18	--	--	14	1 a 87%; 5 a 60%
Registro Reino Unido 2004 ¹⁴⁹	1982-2002	17	2	5	3	1 a 59%; 5 a 38%
Registro Reino Unido 2010 ¹⁵⁰	1984-2009	14	5	10	8	1 a 86%; 5 a 45%
Registro español ¹⁵¹	1984-2008	13	--	6	3	1 a 63%* ; 5 a 36%
Registro alemán ¹⁵²	2001-2007	12	8	6	5	1 a 83%; 3 a 83%
Registro ISHLT ¹⁵³	1990	8	--	--	0	1 a 88%; 4 a 38%
Maurer ¹⁵⁴	1997-2004	10	--	8	8	1 a 80%; 5 a --
Stanford ¹⁵⁵	2008-2013	9	8	5	5	1 a 100%; 5 a --
Registro Francés ¹⁵⁶	2001-2006	8	6	4	3	1 a 89%; 5 a --
Harefield ¹⁵⁷	1984-1997	8	1	1	0	1 a 60%* ; 5 a 30%*

a: años; QT: quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de médula ósea; TxC: trasplante cardíaco

La supervivencia tras el TxC parece estar condicionada por la respuesta hematológica alcanzada previamente al TxC, tal y como hemos podido comprobar en nuestra serie (Tabla 10 y 11). Estos hallazgos son coincidentes con los de otras series publicadas como la de Stanford¹⁵⁵, en la que 8 de los 9 pacientes trasplantados recibieron tratamiento quimioterápico previo, con datos de respuesta hematológica excelentes y una supervivencia al año del 100%. En el Registro alemán¹⁵², 8 de los 12 pacientes recibieron tratamiento previo al TxC, y la supervivencia a 1 y 3 años fue del 83%. Los resultados de supervivencia tras el trasplante, pueden estar condicionados por la fecha de la realización del procedimiento. Las cohortes más recientes arrojan porcentajes más elevados de pacientes tratados previamente al TxC, posiblemente debido al avance en los regímenes de tratamiento quimioterápicos, que han permitido una mayor tolerancia y mejores tasas de RH en fases avanzadas de la enfermedad. En nuestra serie los pacientes que recibieron bortezomib previo al TxC alcanzaron respuesta completa y muy buena respuesta parcial, y presentan una supervivencia media superior tras el TxC que aquellos que no recibieron bortezomib.

Sin embargo, el efecto de la respuesta hematológica sobre la supervivencia no sólo atañe al periodo pre TxC, sino también al periodo posterior. En general los pacientes tratados tras TxC con respuesta completa hematológica tienen una mediana de supervivencia cercana a los 10 años y aquellos que han recibido TASPE tras el TxC la mediana de supervivencia es de 6 años en la serie de la Clínica Mayo¹⁴⁷ y de 10 años en el registro de Reino Unido del 2010¹⁵⁰.

En nuestro estudio el tratamiento quimioterápico tras el TxC no aumentó el número de infecciones al haber utilizado bortezomib. De hecho, el bortezomib es una terapia recomendada actualmente en los pacientes trasplantados de corazón que presentan rechazo humoral grave. La tolerancia al bortezomib fue adecuada en 2 de los

3 pacientes y únicamente agravó la sintomatología gastrointestinal en una paciente que presentó progresión amiloidótica intestinal severa después del TxC.

En base a las series publicadas anteriormente y a la experiencia en nuestro centro, se puede concluir que el TxC puede estar indicado en pacientes con ACAL avanzada sin afectación amiloidótica de otros órganos vitales, y siempre que cumplan criterios de RH completa o de muy buena respuesta parcial. Tras el TxC la monitorización hematológica debe ser exhaustiva, e iniciar tratamiento con bortezomib en aquellos que presenten reaparición o elevación de cadenas ligeras. En casos seleccionados se puede evaluar TASPE después de tratamiento quimioterápico.

Limitaciones:

Este es un análisis observacional y retrospectivo basado en una serie, relativamente reducida, de un solo centro. Sin embargo, la ACAL avanzada es una enfermedad poco frecuente y el tamaño muestral es similar al de otras series publicadas. El Hospital Universitario Puerta de Hierro tiene una unidad de referencia en miocardiopatías y de TxC por lo que a este hospital fueron remitidos pacientes de otras áreas sanitarias para su diagnóstico y tratamiento. El análisis ha sido retrospectivo pero más del 80% de las características basales y de los eventos ocurridos han sido recogidos de forma prospectiva. Además, todos los pacientes con sospecha y diagnóstico de la enfermedad, han sido recogidos de forma consecutiva.

En cuanto al análisis de la rentabilidad diagnóstica de las biopsias, el hecho de que no todas las biopsias se realizaran y analizaran en nuestro centro ha podido incidir en una mayor sensibilidad relativa en las biopsias de órganos clínicamente afectados que se han realizado en nuestro centro a diferencia de las biopsias de tejidos no clínicamente afectados que se realizaron y analizaron en otros centros. Aún así, creemos que esto no afecta al mensaje principal, ya que refleja la práctica clínica habitual, en la que el médico que sospecha esta enfermedad no remite inicialmente al paciente a un centro especializado para la realización de biopsias sino que se limita a la toma de biopsias de tejidos accesibles aunque no siempre clínicamente afectados.

La selección del tipo de terapia hematológica se basó en las guías de práctica clínica de los hematólogos, por lo que al no haber sido una distribución aleatoria, no se puede descartar algún grado de sesgo en la selección. No obstante, en el análisis no se encontraron diferencias significativas en las características basales en el grupo tratado con bortezomib con respecto al tratado con otros regímenes terapéuticos. Además las

diferencias en respuesta hematológica, cardíaca y de supervivencia son tan llamativas, que no pueden ser atribuidas a discretas diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES:

1) El pronóstico de los pacientes con amiloidosis cardíaca avanzada es infausto: en nuestra serie, el 23% falleció en menos de 1 mes desde el diagnóstico, y la mediana supervivencia fue algo inferior a 18 meses.

2) Los predictores independientes de riesgo de eventos mayores (muerte y/o trasplante cardíaco) fueron la edad >70 años, un nivel sérico de NT-proBNP >8500 ng/L, y no utilización de bortezomib en el tratamiento.

3) La sensibilidad de las biopsias de órganos o tejidos no afectados clínicamente (grasa abdominal, glándulas salivares, mucosa rectal, etc.) fue del 23%, mientras que la sensibilidad de las biopsias de órganos clínicamente afectados fue cercana al 100% (96% en la biopsia endomiocárdica y 100% en los otros órganos o tejidos)

4) Se demostró una asociación, estadísticamente significativa, entre el número de biopsias necesarias para el diagnóstico y el tiempo transcurrido desde la sospecha clínica al diagnóstico histológico de confirmación. La realización de dos o más biopsias para la confirmación histológica supuso un retraso de 4,1 meses en el diagnóstico de certeza.

5) En la muestra estudiada, el uso de bortezomib como parte del tratamiento, se relacionó con una mayor tasa de respuesta hematológica en general, y de respuesta hematológica completa en particular. Tras la exclusión de los pacientes trasplantados cardíacos, el grupo tratado con bortezomib tuvo una mayor tasa de respuesta cardíaca (mejoría en NT-proBNP y/o de parámetros ecocardiográficos) que el grupo tratado con otros regímenes de tratamiento.

6) La supervivencia libre de trasplante cardíaco en el grupo tratado con bortezomib fue mayor que la del grupo tratado con otros quimioterápicos. La

supervivencia real, incluyendo a los trasplantados de corazón, también fue mayor en los pacientes tratados con bortezomib.

ANEXO (variables incluidas)

Identificación del paciente:

Número de inclusión

Número de historia clínica

Datos demográficos

Fecha de nacimiento

Sexo

Talla (cm)

Peso (Kg)

Antecedentes personales:

Hipertensión arterial

Dislipemia

Diabetes Mellitus

Fumador

Exfumador

Alcohol

Arteriopatía periférica

Infarto agudo de miocardio

Fibrilación auricular

Marcapasos

Insuficiencia cardiaca previa

Accidente vascular cerebral

Síntomas

Características de síntomas de inicio

Fecha de aparición de síntomas

Clase funcional NYHA

ECOG

Otros síntomas

Número de órganos afectados

Analítica:

NT-proBNP

Troponina

Creatinina

Fosfatasa alcalina

Proteínas en orina

Porcentaje de células plasmáticas monoclonales

Cadenas ligeras monoclonales

Pruebas complementarias:

Voltaje inferior a 5mm derivaciones de miembros

Onda Q en derivaciones precordiales

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 45%

Grosor miocárdico del septo interventricular (mm)

Grosor miocárdico de la pared posterior (mm)

Tiempo de desaceleración de la onda E

Velocidad de la onda sistólica en doppler tisular

Cociente E/e' lateral

Cociente E/e' medial

Grado de disfunción diastólica

Patrón restrictivo

TAPSE

Derrame pericárdico

Resonancia cardíaca

Positividad en resonancia cardíaca

Medicina nuclear

Patrón de captación de radiotrazador

Histología:

Tejidos biopsiados

Número de tejidos biopsiados

Biopsias negativas

Biopsias positivas

Fecha de resultado histológico

Tratamiento:

Fecha de inicio de tratamiento

Tipo de tratamiento

Bortezomib

Otros

Cambios en el tratamiento

Fecha de cambio en el tratamiento

TASPE

Efectos secundarios

Seguimiento hematológico

Fecha

Cadenas ligeras suero

Cadenas ligeras orina

Biopsia médula ósea

Trasplante Cardíaco

Trasplante cardíaco

Fecha de Trasplante Cardíaco

Tratamiento tras Trasplante Cardíaco

Bortezomib tras Trasplante Cardíaco

Respuesta hematológica previo a Trasplante Cardíaco

Fecha de respuesta hematológica

Tipo de respuesta hematológica

Nº de ciclos hasta respuesta hematológica

Cada 3 meses desde inicio de tratamiento:

Clase funcional NYHA

Aumento de diuréticos

NT-proBNP

Creatinina

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Grosor miocárdico del septo interventricular (mm)

Grosor miocárdico del la pared posterior (mm)

Patrón diastólico

Éxitus

Vivo

Fecha ultima revisión

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol*. 2001; 114: 529-38.
2. Kyle RA, Bayrd ED. "Primary" systemic amyloidosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases. *Arch Intern Med*. 1961; 107: 344-53.
3. Kyle RA. Amyloidosis: a brief history. *Amyloid*. 2011; 18: 6-7.
4. Sunde M, Blake CC. From the globular to the fibrous state: protein structure and structural conversion in amyloid formation. *Q Rev Biophys* 1998;31:1-39.
5. Dobson CM, Karplus M. The fundamentals of protein folding: bringing together theory and experiment. *Curr Opin Struct Biol* 1999;9:92-101.
6. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nat Struct Mol Biol*. 2009;16:574-81.
7. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583-96.
8. Kisilevsky R. Amyloidogenesis : unquestioned answers and unanswered questions. *J Struct Biol* 2000;130:99-108.
9. Dobson CM. Getting out of shape. *Nature* 2002;418:729-30.
10. Schultz CP. Illuminating folding intermediates. *Nat Struct Biol* 2000;7:7-10.
11. Zhang K, Kaufman RJ, Saraiva MJ. The unfolded protein response: a stress signaling pathway critical for health and disease. *Neurology*. 2006; 66:S102-9.
12. Lee S1, Tsai FT. Molecular chaperones in protein quality control. *J Biochem Mol Biol*. 2005; 38:259-65.
13. Esser C, Alberti S, Höhfeld J. Cooperation of molecular chaperones with the ubiquitin/proteasome system. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1695:171-88.

14. Smith DM, Benaroudj N, Goldberg A. Proteasomes and their associated ATPases: a destructive combination. *J Struct Biol*. 2006; 156:72-83.
15. Cenci S. The proteasome in terminal plasma cell differentiation. *Semin Hematol*. 2012; 49: 215-22.
16. Saraiva MJ. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Lett* 2001; 498:201-3.
17. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med* 2000;51: 543-69.
18. Khurana R, Gillespie JR, Talapatra A, et al. Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. *Biochemistry* 2001; 40: 3525-35.
19. Abrahamson M, Grubb A. Increased body temperature accelerates aggregation of the Leu-68°Gln mutant cystatin C, the amyloid-forming protein in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1416-20.
20. Wetzel R. Domain stability in immunoglobulin light chain deposition disorders. *Adv Protein Chem* 1997;50:183-242.
21. Isaacson RL, Weeds AG, Fersht AR. Equilibria and kinetics of folding of gelsolin domain 2 and mutants involved in familial amyloidosis-Finnish type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11247-52.
22. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Immunoglobulin light chain amyloidosis: the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000;130:280-9.
23. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 4299–303.

24. Verdone G, Corazza A, Viglino P, et al. The solution structure of human beta2-microglobulin reveals the prodromes of its amyloid transition. *Protein Sci* 2002;11: 487-99.
25. McLaurin J, Yang D, Yip CM, Fraser PE. Modulating factors in amyloid-beta fibril formation. *J Struct Biol* 2000;130:259-70.
26. Khurana R, Gillespie JR, Talapatra A, et al. Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. *Biochemistry* 2001;40:3525-35.
27. Bustos Jaimes I, Castañeda Patlán C, Oria Hernández J, et al. Mensaje Bioquímico, Vol XXXII. Depto de Bioquímica, Fac de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. 2008; ISSN-0188-137X.
28. Uversky VN. Natively unfolded proteins: a point where biology waits for physics. *Protein Sci.* 2002; 11:739-56.
29. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:333-66.
30. Missmahl HP, Hartwig M. Optical polarization studies of amyloid substance. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med.* 1953; 324: 489-508.
31. Glenner GG, Terry WD. Characterization of amyloid. *Annu Rev Med* 1974; 25: 131-35.
32. Howie AJ. "Green (or apple-green) birefringence" of Congo red-stained amyloid. *Amyloid.* 2015;22: 205-6.
33. Linke RP. Highly sensitive diagnosis of amyloid and various amyloid syndromes using Congo red fluorescence. *Virchows Arch.* 2000; 436: 439-48.

34. Marcus A, Sadimin E, Richardson M, Goodell L, Fyfe B. Fluorescence microscopy is superior to polarized microscopy for detecting amyloid deposits in Congo red-stained trephine bone marrow biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 2012; 138: 590-3.
35. Cohen AS, Calkins E. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature.* 1959; 183:1202-3.
36. Sawaya MR, Sambashivan S, Nelson R, et al. Atomic structures of amyloid cross-beta spines reveal varied steric zippers. *Nature* 2007; 447: 453-57.
37. Sunde M, Serpell LC, Bartlam M, Fraser PE, Pepys MB, Blake CC. Common core structure of amyloid fibrils by synchrotron X-ray diffraction. *J Mol Biol* 1997; 273: 729-39.
38. Serpell LC, Sunde M, Benson MD, Tennent GA, Pepys MB, Fraser PE. The protofilament substructure of amyloid fibrils. *J Mol Biol.* 2000; 300: 1033-9.
39. Jiménez JL, Tennent G, Pepys M, Saibil HR. Structural diversity of ex vivo amyloid fibrils studied by cryo-electron microscopy. *J Mol Biol.* 2001; 311: 241-7.
40. Pepys MB, Rademacher TW, Amatayakul-Chantler S, et al. Human serum amyloid P component is an invariant constituent of amyloid deposits and has a uniquely homogeneous glycostructure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 5602–06.
41. Alexandrescu AT. Amyloid accomplices and enforcers. *Protein Sci.* 2005; 14: 1-12.
42. Maeda S. Use of genetically altered mice to study the role of serum amyloid P component in amyloid deposition. *Amyloid.* 2003; 10: 17-20.
43. Ancsin JB. Amyloidogenesis: historical and modern observations point to heparan sulfate proteoglycans as a major culprit. *Amyloid.* 2003; 10: 67-79.
44. Virchow, R. Zur Cellulose-Frage. *Virchows Arch.* 1854; 6: 415-426
45. Rogers J, Webster S, Lue LF, et al. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996;17:681-6.

46. Andersson K, Olofsson A, Nielsen EH, Svehag SE, Lundgren E. Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;294:309-14.
47. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387: 2641-54.
48. Yan SD, Zhu H, Zhu A, et al. Receptor dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. *Nat Med* 2000;6:643-51.
49. Harris DL, King E, Ramsland PA, Edmundson AB. Binding of nascent collagen by amyloidogenic light chains and amyloid fibrillogenesis in monolayers of human fibrocytes. *J Mol Recognit* 2000;13:198-212.
50. Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA. The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001;98:714-20.
51. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al; Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2012; 19: 167-70.
52. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*. 2011; 97:75-84.
53. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66 :2451-66.
54. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts* 2014; 5: 45-54.
55. Faria TQ, Almeida ZL, Cruz PF, et al. A look into amyloid formation by transthyretin: aggregation pathway and a novel kinetic model. *Phys Chem Chem Phys* 2015; 17: 7255-63.

56. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
57. Soares ML, Coelho T, Sousa A, et al. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30 M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet*. 2004;12:225–37.
58. Ohmori H, Ando Y, Makita Y, et al. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic polyneuropathy. *J Med Genet* 2004; 41:e51.
59. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant- sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med*. 1997;336:466–73.
60. Crotty TB, Li CY, Edwards WD, et al. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: Correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovasc Pathol* 1995;4:39–42.
61. Jacobson DR, Pastore RD, Yaghoubian R, et al. Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *N Engl J Med*. 1997; 336: 466-73.
62. Eriksson M, Büttner J, Todorov T, et al. Prevalence of germline mutations in the TTR gene in a consecutive series of surgical pathology specimens with ATTR amyloid. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:58-65.
63. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, et al. French Network for FAP. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid* 2012; 19: 61-4.

64. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc* 2013;2: e000098.
65. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014;2:113-22.
66. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2585-94.
67. Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos J. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol*. 2014; 6: 369-77.
68. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 201; 161: 525-32.
69. Eriksson M, Schonland S, Yumlu S, et al. Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens: identification of three novel mutations in the APOA1 gene. *J Mol Diagn*. 2009; 11: 257-62.
70. Stangou AJ, Banner NR, Hendry BM, et al. Hereditary fibrinogen A {alpha}-chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood*. 2010; 115: 2998-3007.
71. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203–12.
72. García-Pavía P1, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amyloidosis. Also a heart disease. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64 :797-808.
73. Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation*. 2011;124: 1079-85.

74. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95: 535-7.
75. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015; 20:125-31.
76. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2003; 107: 2446-52.
77. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 333-42.
78. Urbano-Moral JA, Gangadharamurthy D, Comenzo RL, Pandian NG, Patel AR. Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Light Chain Cardiac Amyloidosis: Examination of Left and Right Ventricular Myocardial Mechanics Parameters. *Rev Esp Cardiol.* 2015; 68: 657-64.
79. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014; 129: 1840-9.
80. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015; 20: 133-44.
81. Boynton SJ, Geske JB, Dispenzieri A, et al. LGE Provides Incremental Prognostic Information Over Serum Biomarkers in AL Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016; 9: 680-6.
82. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2015; 132: 1570-9.

89. Puille M1, Altland K, Linke RP, et al. ^{99m}Tc -DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29: 376-9.
90. Perugini E1, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Non invasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1076-84.
91. De Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc -DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 440-6.
92. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. $(^{99m})\text{Tc}$ -pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:195-201.
93. Glaudemans AW1, van Rheenen RW, van den Berg MP, et al. Bone scintigraphy with $(^{99m})\text{technetium}$ -hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014; 21: 35-44.
94. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-22.
95. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12: 974.
96. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus

opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. *Am J Hematol.* 2005; 79: 319-28.

97. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. 4.a ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 211.

98. Deshmukh M, Elderfield K, Rahemtulla A, et al. Immunophenotype of neoplastic plasma cells in AL amyloidosis. *J Clin Pathol* 2009; 62:724-30.

99. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2011; 86: 180-6.

100. Palladini G, Russo P, Bosoni T, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem* 2009; 55: 499–504.

101. Dispenzieri A, Gertz MA, Buadi F. What do I need to know about immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis? *Blood Rev.* 2012; 26: 137-54.

102. Kastritis E, Dimopoulos MA. Recent advances in the management of AL Amyloidosis. *Br J Haematol.* 2016; 172: 170-86.

103. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol.* 2016; 135: 172-90.

104. Falk RH. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked. *Circulation* 2011; 124: 1079-85.

105. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Autologous stem cell transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: a status report. *Leuk Lymphoma* 2010; 51:2181-7.

106. van Gameren II, Hazenberg BP, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2015-21.
107. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR III, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood.* 2009; 114: 4957-59.
108. Schönland SO, Hegenbart U, Bochtler T, et al. Immunohistochemistry in the classification of systemic forms of amyloidosis: a systematic investigation of 117 patients. *Blood.* 2012; 119: 488-93.
109. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: A staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004; 22:3751-7.
110. Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, et al. High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Heart.* 2014; 100:383-8.
111. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 989-95.
112. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013; 121:3420-7.
113. Kourelis TV, Kumar SK, Gertz MA, et al. Coexistent multiple myeloma or increased bone marrow plasma cells define equally high-risk populations in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Clin Oncol.* 2013;31: 4319-24.
114. Sharma N, Howlett J. Current state of cardiac amyloidosis. *Curr Opin Cardiol.* 2013; 28: 242-8.

115. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm*. 2014; 11: 158-62.
116. Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99: 209-21.
117. Dietrich S, Schönland SO, Benner A, et al. Treatment with intravenous melphalan and dexamethasone is not able to overcome the poor prognosis of patients with newly diagnosed systemic light chain amyloidosis and severe cardiac involvement. *Blood* 2010;116: 522-28.
118. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in amyloidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 557-61.
119. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*. 2007; 109: 457-64.
120. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, et al. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2009; 88: 347-50.
121. Kumar SK, Hayman SR, Buadi FK, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone (CRd) for light-chain amyloidosis: long-term results from a phase 2 trial. *Blood*. 2012; 119: 4860-7.
122. Palladini G, Russo P, Foli A, et al. Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in patients with advanced AL amyloidosis refractory to melphalan, bortezomib, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2012; 91: 89-92.
123. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012; 119: 5397-404.

124. Dinner S, Witteles W, Afghahi A, et al. Lenalidomide, melphalan and dexamethasone in a population of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis with high rates of advanced cardiac involvement. *Haematologica* 2013; 98:1593-9.
125. Información sobre Bortezomib. EMEA.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003984/human_med_001882.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
126. Kastiris E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007; 92: 1351-8.
127. Reece DE, Hegenbart U, Sanchirawala V, et al. Efficacy and safety of once-weekly and twice-weekly bortezomib in patients with relapsed systemic AL amyloidosis: results of a phase 1/2 study. *Blood* 2011; 118:865-73.
128. Venner CP, Lane T, Foard D, et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood* 2012; 119:4387-90.
129. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1031-7.
130. Jaccard A, Comenzo RL, Hari P, et al. Efficacy of Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in treatment of naive patients with high risk cardiac AL amyloidosis (Mayo Clinic stage III). *Haematologica* 2014; 99:1479-85.
131. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015; 126:612-5.

132. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4541-9.
133. Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood*. 2016; 128: 159-68.
134. Gómez-Bueno M, Segovia J, García-Pavía P, et al. Cardiac amyloidosis: the importance of a multidisciplinary approach. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62:698-702.
135. Varr BC, Liedtke M, Arai S, Lafayette RA, Schrier SL, Witteles RM. Heart transplantation and cardiac amyloidosis: approach to screening and novel management strategies. *J Heart Lung Transplant*. 2012; 31: 325-31.
136. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5:649-55.
137. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13: 416-22.
138. Mekinian A, Lions C, Leleu X, et al. Prognosis assessment of cardiac involvement in systemic AL amyloidosis by magnetic resonance imaging. *Am J Med*. 2010; 123: 864-8.
139. Austin BA, Duffy B, Tan C, Rodriguez ER, Starling RC, Desai MY. Comparison of functional status, electrocardiographic, and echocardiographic parameters to mortality in endomyocardial-biopsy proven cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2009 May 15; 103: 1429-33.
140. Bellavia D, Pellikka PA, Dispenzieri A, et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary

systematic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13: 680-9.

141. Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, et al. Biohumoral markers as predictor of right ventricular dysfunction in AL Amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21: 97-102.

142. Fine NM, Arruda-Olson AM1, Dispenzieri A et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014 15; 113: 1723-7.

143. Fernández de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. *Blood*. 2015 2;125: 2239-44.

144. Comenzo RL, Reece D, Palladini G, et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. *Leukemia*. 2012; 26: 2317-25.

145. Shi J, Guan J, Jiang B, et al. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107: 4188-93.

146. Dispenzieri A, Buadi F, Kumar SK, et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90: 1054-81.

147. Grogan M, Gertz M, McCurdy A, et al. Long term outcomes of cardiac transplant for immunoglobulin light chain amyloidosis: The Mayo Clinic experience. *World J Transplant*. 2016; 6: 380-8.

148. Gray Gilstrap L, Niehaus E, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 149-56.

149. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: the United Kingdom experience. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1142-53.
150. Sattianayagam PT, Gibbs SD, Pinney JH, et al . Solid organ transplantation in AL amyloidosis. *Am J Transplant* 2010; 10: 2124-2131
151. Roig E, Almenar L, González-Vílchez F, et al. Outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis: subanalysis of the spanish registry for heart transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1414-19.
152. Kristen AV, Sack FU, Schonland SO et al. Staged heart transplantation and chemotherapy as a treatment option in patients with severe cardiac light-chain amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1014-20.
153. Hosenpud JD, Uretsky BF, Griffith BP, O'Connell JB, Olivari MT, Valentine HA. Successful intermediate-term outcome for patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation: results of a multicenter survey. *J Heart Transplant* 1990; 9: 346-50.
154. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation* 2007; 83: 539-45.
155. Davis MK, Kale P, Liedtke M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant* 2015; 15: 650-58.
156. Mignot A, Varnous S, Redonnet M, et al. Heart transplantation in systemic (AL) amyloidosis: a retrospective study of eight French patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 523-32.
157. Dubrey SW, Burke MM, Khaghani A, Hawkins PN, Yacoub MH, Banner NR. Long term results of heart transplantation in patients with amyloid heart disease. *Heart*. 2001;85:202-7.